THE UNIVERSITY
OF ILLINOIS
LIBRARY
610.5
DE
V.138

DEUTSCHES ARCHIV

FÜR

KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN

VON

PROF. AUFRECHT IN BERLIN, PROF. BAEUMLER IN FREIBURG, PROF. BOSTRÖM IN GIESSEN, PROF. BRAUER IN HAMBURG, PROF. CURSCHMANN IN ROSTOCK, PROF. FIEDLER IN DRESDEN, PROF. FÜRBRINGER IN BERLIN, PROF. HIRSCH IN BONN, PROF. HIS IN BERLIN, PROF. F. A. HOFFMANN IN LEIPZIG, PROF v. JAKSCH IN PRAG, PROF. v. KÉTLY IN BUDAPEST, PROF KRAUS IN BERLIN, PROF. KREHL IN HEIDELBERG, PROF. v. LEUBE IN STUTTGART, PROF. LICHTHEIM IN BERN, PROF. MARTIUS IN ROSTOCK, PROF. MATTHES IN KÖNIGSBERG, PROF. E. MEYER IN GÖTTINGEN, PROF. MORAWITZ IN WÜRZBURG, PROF. MORITZ IN CÖLN, PROF. F. MÜLLER IN MÜNCHEN, PROF. L. R. MÜLLER IN ERLANGEN, PROF. O. MÜLLER IN TÜBINGEN, PROF. NAUNYN IN BADEN-BADEN, PROF. v. NOORDEN IN FRANKFURT, PROF. PENZOLDT IN ERLANGEN, PROF. QUINCKE IN FRANKFURT, PROF. ROMBERG IN MÜNCHEN, PROF. RUMPF IN BONN, PROF. SAHLI IN BERN, PROF. SCHREIBER IN KÖNIGSBERG, PROF. F. SCHULTZE IN BONN, PROF. SCHWENKENBECHER IN MARBURG, PROF. STINTZING IN JENA, PROF. STRAUB IN HALLE, PROF. STRÜMPELL IN LEIPZIG, PROF. THOMA IN HEIDELBERG, PROF. VOIT IN GIESSEN, PROF. VOLHARD IN HALLE

REDIGIERT

VON

DR. **L. KREHL**
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN HEIDELBERG

DR. **F. MORITZ**
PROF. DER MEDIZINISCHEN KLINIK IN CÖLN

DR. **F. MULLER**
PROF. DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN

UND

DR. **E. ROMBERG**
PROF. DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK IN MÜNCHEN

---

138. Band

Mit 8 Abbildungen, 21 Kurven im Text und 2 Tafeln

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1922

610.5
DE
V.136

Inhalt des einhundertachtunddreißigsten Bandes.

Erstes und Zweites Heft
ausgegeben am 20. Dezember 1921.

Seite

Levy, Kritische Studie über die Infektionswege bei Pyelitis acuta auf Grund klinischer Beobachtungen 1

Hergt, Zur Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Gruber-Widal'schen Reaktion 18

Schäffer und **Brieger,** Über die Muskelaktionsströme bei Myasthenia gravis (Mit 4 Kurven) 28

Clauss, Beobachtungen über Ulcus ventriculi 41

Kaznelson, Beobachtungen über paroxysmale Kältehämoglobinurie und Kälteikterus. (Mit 3 Kurven) 46

Hediger, Experimentelle Studien zur Volumbolometrie. (Mit 1 Abbildung und 7 Kurven) 58

Hediger, Ein Volumbolograph. (Mit 1 Abbildung und 4 Kurven) . . . 71

Heyer, Der Stickstoffhaushalt im Greisenalter 76

Klein, Über den Reststickstoffgehalt des Blutes bei arteriosklerotischen Hypertonien, ein Beitrag zur Kenntnis der Nierenfunktion bei der benignen Nierensklerose 82

Bogendörfer, Über das Verhalten der Typhusbazillen gegenüber den baktericiden Kräften des Blutes 120

Kleinere Mitteilung:

Aßmann, Bemerkung zur Arbeit von Dr. Wilhelm Neumann 126

Besprechungen:

1. Weil, Die innere Sekretion. (*Kämmerer*) 127
2. Nagelschmidt, Lehrbuch der Diathermie. (*Hammer*) 127

Drittes und Viertes Heft
ausgegeben am 24. Januar 1922.

Borchardt, Über Abgrenzung und Entstehungsursachen des Infantilismus 129

Groedel, Was leistet das Röntgenverfahren für die Funktionsprüfung des Herzens? 144

Barát u. **Hetényi,** Der Reststickstoff im menschlichen Blut und Gewebe bei Nierenerkrankungen 154

Deusch u. **Rürup,** Über den Rückfluß von Pankreassaft in den Magen und die Bestimmung der Salzsäureresistenz des Trypsins 165

Deusch, Über die Serumkonzentration und die Viskosität des Blutes bei der Basedow'schen Krankheit 175

Moog, Der Einfluß der relativen Luftfeuchtigkeit auf die unmerkliche Hautwasserabgabe 181

Hetényi, Untersuchungen über die harnstoffbildende Tätigkeit der Leber bei Leberkranken 193

Herzog, Über die Entstehung des Cheyne-Stokes'schen Atmens. (Mit 1 Kurve) 200

Straub u. **Meier,** Blutreaktion und Dyspnoe bei Nierenkranken 208

504541

Seite

Fornet, Tuberkulosestudien II. 229

Hafner, Über akute, diffuse, interstitielle Myokarditis. (Mit 2 Abbildungen) 236

Segall u. Händel, Über den Katalasegehalt des Blutes und seine differentialdiagnostische Bedeutung 243

Besprechungen:

1. Braus, Anatomie des Menschen (*Krehl*) 249
2. Strauß, Nachkrankheiten der Ruhr (*Posselt*) 250
3. Feer, Diagnostik der Kinderkrankheiten (*Moro*) 251
4. Kretschmer, Körperbau und Charakter (*v. Weizsäcker*) 252

Fünftes und Sechstes Heft

ausgegeben am 19. Februar 1922.

Hotz, Energometrische Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf, nebst Bemerkungen über den Wanddruck der Arterien. (Mit 2 Abbildungen) 257

Bauer u. Aschner, Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. (Mit 2 Kurven) 270

Goldschmid u. Isaac, Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Splenomegalie). (Mit 2 Tafeln) 291

Adler, Über Urobilin. (Mit 2 Abbildungen) 309

Meyer u. Knüpffer, Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Blutbilirubingehalt 321

Heß, Zur Herkunft der im strömenden Blut bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothelien 330

Krauß, Der Harnsäuregehalt des Blutes bei Erkrankungen der Niere im Vergleich zum Reststickstoff und Kreatinin 340

Ewald, Frehse u. Hennig, Akute Monocyten- und Stammzellenleukämien 353

Roessingh, Die Beurteilung der Knochenmarksfunktion bei Anämien . . 367

Besprechungen:

1. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin (*Broemser*) 380
2. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden (*Schmincke*) 380

22366/159

Aus der medizin. Universitäts-Poliklinik Hamburg
(Eppendorfer Krankenhaus).
(Vorstand Prof. Dr. Schottmüller.)

Kritische Studie über die Infektionswege bei Pyelitis acuta auf Grund klinischer Beobachtungen.

Von

Dr. **Alfred Levy,**
Hamburg.

Die akute Pyelitis ist auf Grund zahlreicher Arbeiten, welche seit der ersten diesbezüglichen Mitteilung von Lenhartz im Jahre 1906 erschienen sind, ein bekanntes Krankheitsbild.

Wir wissen, daß in etwa 70 % der Fälle das Bacterium coli der Infektionserreger ist.

Sehr umstritten dagegen ist noch bis heute der Infektionsweg, d. h. die Frage, auf welche Weise das Bact. coli in das Nierenbecken gelangt. Sie ist noch verwirrter geworden, seitdem Franke im Jahre 1911 neue anatomische Bahnen beschrieben hat, auf denen das Bact. coli vom Darme aus in das Nierenbecken einwandern soll und Bauereisen in der Wand des Ureters Lymphräume gefunden hat, die dem Bact. coli von der Blase aus den Weg ins Nierenbecken ermöglichen sollen.

Vergegenwärtigen wir uns nun, auf welche Weise das Bact. coli überhaupt in das Nierenbecken gelangen kann, so stehen ihm, wie behauptet wird, folgende Möglichkeiten zur Verfügung:

I. Die von irgendeinem Krankheitsherd des Körpers in die Blutbahn gelangten Bakterien könnten durch die Nieren hindurchtreten und dabei im Nierenbecken die Entzündung hervorrufen (hämatogener oder deszendierender Weg).

II. Das im Darm als harmloser Saprophyt lebende Bact. coli soll aus irgendwelchem Anlaß pathogenen Charakter annehmen und dort, wo Colon und (speziell rechte) Niere sich berühren, Darmwand und Nierenkapsel durchdringen und so ins Nierenbecken gelangen

können; oder es soll den von Franke gefundenen Weg der Lymphbahnen, die vom Colon ascendens zur rechten Niere ziehen, benutzen, oder endlich, es soll von der Darmschleimhaut aus in die vom Darme abführenden Blutgefäße und durch den Blutstrom wieder deszendierend ins Nierenbecken gelangen (Überwandern aus dem Darm).

III. Die durch die Urethra aszendierend in die Blase gelangten Colibakterien sollen die Blasenschleimhaut durchdringen und durch Lymphbahnen in das Nierenbecken gelangen, die Bauereisen in der Wandung von Blase und Ureter, intramural, zwischen Blase und Ureter einerseits und Niere und Ureter andererseits nachgewiesen haben will derart, daß Nieren und Blase durch Lymphbahnen miteinander in Verbindung stehen.

IV. Die durch die Urethra aszendierend in die Blase gelangten Bakterien können, entgegen dem Sekretstrom, vermöge ihrer Eigenbewegung aktiv im Lumen des Ureters aufwärts bis ins Nierenbecken wandern.

Zusammenfassend können die Möglichkeiten des Infektionsweges bezeichnet werden:

I. Hämatogen (deszendierend),
II. Überwandern aus dem Darm
    a) lymphogen,
    b) hämatogen.
III. Aszendierend,
    a) intramural (lymphogen) in der Ureterwand,
    b) im Sekretstrom des Ureters.

Jede dieser Möglichkeiten hat heute ihre Anhänger und ihre Gegner, speziell die Franzosen und Amerikaner halten fast nur den hämatogenen Infektionsweg für möglich und wollen auf diese Weise selbst die Schwangerschaftspyelitis erklären. In Deutschland waren und sind die Ansichten noch sehr geteilt, jedoch steht man auch bei uns im Begriffe, dem hämatogenen Infektionsweg eine größere Rolle zuzuschreiben als bisher.

Es erscheint daher begründet, wenn wir in der vorliegenden Studie versuchen wollen, durch ein geeignetes Material und unter Berücksichtigung der wichtigsten Literatur, zur Klärung dieser Frage beizutragen, und wenn wir den hämatogenen Weg einer besonderen Kritik unterziehen.

Die Voraussetzung für die hämatogene Entstehung der Pyelitis wäre, wie wir oben andeuteten, entweder daß die Niere, als Aus-

scheidungsorgan für verschiedene Stoffe, den Körper auch von den im Blute kreisenden Bakterien befreit, oder daß gelegentlich einer Bakteriämie, infolge einer Organschädigung, die Keime durch das Nierengewebe hindurchtreten und dabei eine Pyelitis verursachen. Die eine oder die andere Voraussetzung wird von den Verfechtern der deszendierenden Theorie als gegeben angenommen. Es drängt sich jedoch die Frage auf, besitzt die Niere überhaupt die Fähigkeit, die im Blute kreisenden Mikroorganismen mit dem Harn „auszuscheiden", ist das ihre physiologische Funktion; und, falls nicht, kann überhaupt ein solcher Übergang stattfinden und unter welchen Bedingungen?

Die Frage hat schon, ehe uns das Krankheitsbild der Pyelitis bekannt war, eifriges Interesse erregt und man versuchte, sie durch Experimente an Tieren zu lösen, denen man künstlich Bakterien in die Blutbahn brachte. Den ersten Versuch dieser Art hat 1877 Grawitz ausgeführt durch intravenöse Injektion von Schimmelpilzsporen bei Hunden und Kaninchen; er fand, daß die Sporen teilweise im Blute zugrunde gingen, teilweise durch die Nieren ausgeschieden wurden. „Es findet hierbei nicht eine Ruptur der Nierenkapillaren, etwa der Glomerulusschlingen statt, wobei mit dem austretenden Blut gleichzeitg die Sporen in die Harnwege gelangten, sondern ohne das Vorhandensein von Blutkörperchen im Harn, ohne daß nach dem Töten der Tiere Hämorrhagien in dem Nierengewebe nachgewiesen werden konnten, enthielt der Harn oft zahlreiche runde Pilzzellen."

Grawitz war also ein Vertreter der physiolgischen Bakterienausscheidung. Nach ihm sind ähnliche Experimente mit den verschiedensten pathogenen und nicht pathogenen Bakterien von vielen Autoren ausgeführt worden, deren Ergebnisse im Jahre 1908 Koch in der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeit zusammengestellt hat. Hinzukommen die Tierversuche von Philippowicz, Schweizer, Sherrington, Rolly, Vincenzi, Noetzel, Arima, Harttung. Die Erwartung, durch die vielen Experimente Klarheit über die vorliegende Frage zu erhalten, wurde dadurch zunichte, daß die Resultate der Versuche sich teilweise diametral gegenüberstehen; so vertreten u. a. Biedl und Krauß die Ansicht, daß die Mikroorganismen nach ihrer Injektion in die Blutbahn im normalen, blut- und eiweißfreien Harn, schon kurze Zeit nach der Injektion ausgeschieden werden, ohne daß die Niere alteriert werde, daß es sich um eine physiologische Bakterien-

sekretion handle; während andere Autoren aus ihren Experimenten genau entgegengesetzte Schlüsse ziehen.

Man findet also von dem einen Extrem der völligen Undurchlässigkeit der normalen Niere für im Blute befindliche Bakterien bis zu dem anderen Extrem der physiologischen Bakterienausscheidung durch die Niere, alle möglichen Übergänge vertreten. Worauf diese Abweichungen in den Versuchsergebnissen beruhen, soll hier nicht im einzelnen eruiert werden, sicher ist, daß die Versuchsbedingungen mancher Autoren berechtigter Kritik nicht standhalten.

Es war von besonderem Interesse für diese Fragen, als im Jahre 1914 die Veröffentlichungen von Schottmüller erschienen, der das Verhalten der Nieren bei verschiedenen Bakteriämen experimentell am Menschen studiert hat (Hamburger med. Überseehefte 1914, H. 2 u. 3). Es wurde bei Patientinnen, bei denen wegen eines fieberhaften Aborts eine manuelle oder instrumentelle Ausräumung vorgenommen werden mußte, systematisch Blut und Urin auf den Keimgehalt untersucht; es konnte der Moment der Ausräumung, des operativen Eingriffs, als der Zeitpunkt angesehen werden, in dem häufig Bakterien vom Uterus aus durch die klaffenden Gefäßbahnen ins Blut geschwemmt wurden. Was im Tierexperiment durch die Injektion von künstlich gezüchteten Bakterien in die Blutbahn erreicht werden sollte, das wurde hier beim Menschen, wenn man so sagen darf, als pathologisch-physiologischer Vorgang beobachtet. Die Feststellungen Schottmüller's erstrecken sich auf das Verhalten der Nieren bei Staphylokokkämien, Streptokokkämien (Streptococcus hämolyticus, Strep. viridans, Strep. putridus) und bei Anwesenheit von Fraenkel'schen Gasbazillen im Blut. Aus ihnen folgt, daß verschiedene Keime im Laufe einer Bakteriämie die Niere durchwandern können. „Wenn es sich nicht um schwere Veränderungen in der Niere handelt, wie bei der Staphylokokkeninfektion, so ist die Zahl der Keime eine verhältnismäßig geringe (unter Umständen nur 10—20 Keime in 1 ccm Harn). Andererseits konnten wir auch eine Reihe von negativen Resultaten verzeichnen, so daß jedenfalls die Frage des Übertritts der im Blute kreisenden Bakterien in die Harnwege durch die Niere auf Grund unserer experimentellen Erfahrungen beim Menschen dahin entschieden werden muß, daß keineswegs bei jeder Bakteriämie Keime die Niere passieren . . ., daß Keime

eben nur dann in den Harn gelangen, wenn eine anatomische Schädigung des Gewebes stattgefunden hat." Dafür genügt allerdings unter Umständen die Berstung einer Kapillarwand in einem Glomerulus!

Daß es natürlich außerordentlich schwer oder unmöglich bzw. ganz vom Zufall abhängig ist, bei der pathologisch-anatomischen, makroskopischen oder mikroskopischen Untersuchung der Niere einen solch isolierten Herd zu finden, leuchtet ohne weiteres ein. In Anlehnung an diese Mitteilungen kann ich aus den weiteren Beobachtungen auf der stationären Abteilung der Med. Univers.-Poliklinik über eine Reihe von Bact. coli-Bakteriämien berichten, die uns zunächst über die Frage, ob die Colibakterien durch die Nieren hindurchgehen, dann weiter über eine etwaige hämatogene Entstehung der Bact. Colipyelitis Aufklärung geben können.

Es handelt sich um Patientinnen, die wegen eines fieberhaften Aborts Aufnahme in die Klinik fanden und bei denen eine Uterusausräumung vorgenommen werden mußte. Bei jeder Patientin wurde kurz nach der Aufnahme ein Cervixabstrich gemacht und bakteriologisch untersucht, um die Art der im Uterus befindlichen Bakterien festzustellen. Sodann wurden den Patientinnen, da wir den Zeitpunkt der Ausränmung als zusammenfallend mit einer Bakterieninvasion in den Blutstrom ansehen durften (Schottmüller), 3—60 Minuten nach der Ausräumung 15—20 ccm Blut aus der Armvene entnommen und zur Kultur verwandt; in sehr vielen Fällen war das Ergebnis positiv, d. h. nach der Ausräumung konnten Keime aus dem Blute gezüchtet werden und verhältnismäßig oft das Bact. coli, dessen Anwesenheit im lebenden Blut bisher für eine Seltenheit galt.

Die Verarbeitung des gewonnenen Blutes geschah in jedem Falle nach der von Schottmüller[1]) angegebenen Methode.

Zur Entscheidung der uns interessierenden Frage wurde endlich der unter sterilen Kautelen mit Katheter entnommene Urin auf Colibakterien untersucht und zwar zunächst gleich nach der Aufnahme und dann nach der Ausräumung. Es wurde regelmäßig eine Menge von 1—2 ccm Harn, oft noch mehr, zur Kultur verwendet, damit auch bei Anwesenheit nur spärlicher Keime der Nachweis gelingen mußte.

1) Über Einzelheiten dieser Methode vgl. Schottmüller, Zur Bedeutung einiger Anaërobier in der Pathologie, insbesondere bei puerperalen Erkrankungen. Grenzgeb. der Medizin und Chir. 1910, Bd. 21.

Zugleich wurde nach subjektiven Beschwerden von seiten des Harnapparates stets besonders gefragt und auf Nierenbecken- und Blasenkomplikationen besonders geachtet.

Es wurden nun im ganzen 40 Fälle von B. Coli-Bakteriämien beobachtet, die wir entsprechend dem Ergebnis des Kulturverfahrens in 3 Gruppen zusammengestellt haben. Folgende Tabelle gibt über die Resultate der Urinkultur vor und nach der Abortausräumung einerseits und der Blutkultur andererseits Aufschluß.

		Blutkultur	Urinkultur vor d. Ausräumung (Bakteriämie)	Urinkultur nach d. Ausräumung (Bakteriämie)
Gruppe I	Fall 1—16	positiv	neg.	neg.
„ II	„ 17—26	positiv	neg.	pos.
„ III	„ 27—40	positiv	pos.	pos.

Betrachten wir zunächst die 16 Fälle der Gruppe I mit Rücksicht auf die uns beschäftigende Frage, so finden wir, daß bei sämtlichen Patientinnen nach der Ausräumung, laut bakteriologischer Blutuntersuchung, Colibakterien im Blute vorhanden waren. Die vor wie nach der Ausräumung angelegten Urinkulturen dagegen blieben steril.

In diesen 16 Fällen der Gruppe I sind also die im Blute nachgewiesenen Colibakterien überhaupt nicht durch die Niere hindurchgetreten, die Patientinnen blieben, auch bei Colibakteriämie, die teilweise drei Tage andauerte, frei von subjektiven und objektiven Nieren- und Blasensymptomen und pathologischen Veränderungen im Harn.

Wenden wir uns nun der Gruppe II — 10 Fälle umfassend — zu, so sahen wir hier ebenfalls in allen Fällen Colibakterien im Blut, im Falle 26 sogar in einer Anzahl von 1200 Keimen in 1 ccm. In diesem einen Falle war die Ausräumung schon außerhalb der Klinik vorgenommen worden, Blut und Urin war bereits bei der Aufnahme keimhaltig. In allen übrigen Fällen blieb die Urinkultur vor der Ausräumung, also vor der Bakteriämie, steril, während nach der Ausräumung reichlich Colibakterien im Urin nachzuweisen waren. In allen diesen Fällen sind also die Colibakterien durch die Nieren hindurchgetreten, im Falle 21 sogar auf eine Dauer von 9 Tagen, wobei die Anzahl der Keime in 1 ccm Harn unzählbar war. Und in all diesen Fällen, bei denen Colibakterien doch notwendigerweise das Nierenbecken deszendierend passiert haben müssen, obwohl sogar dieser Vorgang, wie bereits angeführt

im Falle 21, 9 Tage lang zu verzeichnen war, blieben die Patientinnen frei von irgendwelchen Urinbeschwerden, lieferte die objektive Untersuchung abgesehen von der Bakteriurie, niemals einen pathologischen Befund, kurz, niemals bestanden die Zeichen einer Pyelitis.

Und ähnlich steht es bei den zur Gruppe III zusammengestellten 14 Fällen (27—40); nur war der Urin nicht nur nach, sondern bereits vor der Ausräumung keimhaltig. Hier müssen wir annehmen, daß den Bakterien schon vor der ärztlichen Ausräumung wohl durch weitgehende instrumentelle Eingriffe — es handelte sich durchweg um kriminelle Aborte — ehe die Patientinnen in die Klinik eingeliefert wurden, Gelegenheit gegeben war, in die Blutbahn zu gelangen. Wohl deshalb waren sie schon bei der ersten sterilen Urinentnahme in der Klinik im Urin nachweisbar.

Auch hier ist die hämatogene Herkunft der im Urin angetroffenen Keime unzweifelhaft, zumal in fast allen Fällen die Keime spätestens am Tage nach der Ausräumung aus dem Urin verschwunden waren. Aber auch bei dieser Gruppe haben sie keine Beschwerden oder Krankheitserscheinungen von seiten des Harnapparates irgendwelcher Art, insbesondere keine Pyelitis, hervorgerufen.

Es wäre nun noch dem möglichen Einwand zu begegnen, daß die im Harn nach der Ausräumung gefundenen Keime nicht von der Niere her, sondern bei der vorhergehenden Harnentnahme aus der Genitalflora (Cervix) mit dem Katheter durch die Urethra in die Blase gebracht sind. Diese Annahme ist nicht berechtigt, sie widerspräche unseren sonstigen täglichen Erfahrungen.

Es ist somit gezeigt, daß in allen 40 Fällen, obgleich eine Colibakteriämie bestand, obwohl auch in zahlreichen Fällen ein Durchwandern der Keime durch die Nieren mit absoluter Sicherheit festgestellt ist (Gruppe II), obwohl sogar die Bakterien in zahlloser Menge (Fall 21, 9 Tage lang) das Nierenbecken in deszendierender Richtung passiert haben, es ist bewiesen, daß trotzdem niemals eine Pyelitis entstanden ist. Dabei sei noch besonders betont, daß in allen Fällen, bei denen die Keime im Blut gefunden wurden, der Bact. Colistamm pathogene Eigenschaft besaß, denn er hatte primär zu einer Infektion im Endometrium und hohem Fieber Veranlassung gegeben. Wenn wirklich die Pyelitis auf hämatogenem Wege zustande käme, dann hätte doch wenigstens unter den 40 Fällen von Bakteriämie ein oder das andere Mal eine Pyelitis der Blutinfektion folgen müssen.

Wir sind daher infolge dieser experimentell am Menschen erbrachten Belege zu der Überzeugung gelangt, daß die „hämatogene“ Entstehung der Bact. Coli-Pyelitis bisher auf nichts weiter basiert als auf therotischen Erwägungen, deren Unhaltbarkeit die vorstehenden Untersuchungen zeigen und daß die hämatogene B. Coli-Pyelitis überhaupt keine Rolle spielt. Tatsächlich wurde ihr Vorkommen auch früher an der hiesigen Klinik, trotzdem die Untersuchungen auf diesen Gegenstand seit 15 Jahren gerichtet waren und trotzdem zu jeder Zeit Fälle von Pyelitis in Behandlung sind, niemals beobachtet.

Es blieben die beiden anderen Arten des Infektionsweges zu besprechen, der aszendierende und der durch Überwandern vom Darm. Viele Autoren halten das Einwandern des harmlos im Darm lebenden Bact. coli bei geringen Darmstörungen, ja schon Verstopfung, direkt in die Blutbahn für möglich; vom Blute aus soll dann wieder die Erkrankung des Nierenbeckens, deszendierend, stattfinden. Diese, wie wir auf Grund der vorstehenden Beobachtungen erwiesen haben, irrige Auffassung finden wir noch in den neusten Handbüchern vertreten. Suter in Mohr-Staehelin Bd. III S. 1767 ff. C. Posner in Kraus-Brugsch Bd. VII S. 329 ff. L. Casper in Kraus-Brugsch Bd. VII. Ferner aber ist auch das Einwandern des Bact. coli vom Darm in den Blutstrom bei geringen Alterationen durchaus nicht verständlich. Hat man doch nicht einmal bei Typhus oder Ruhr oder Tuberkulose oder anderen schweren im Darm lokalisierten Infektionskrankheiten bei der Blutuntersuchung das Bact. coli finden können, obgleich ihm doch durch die Geschwüre reichlichste Gelegenheit geboten wäre, in die Blutbahn zu gelangen. Uud doch finden wir noch viele Anhänger dieser Möglichkeit und zwar vornehmlich unter den Kinderärzten, die nur auf diese Weise das häufige Zusammentreffen von Darmstörung mit Pyelitis erklären, bzw. die Tatsache, daß nach den Darmstörungen der Säuglinge oft bald eine Pyelitis einsetzt, die erst verschwindet, wenn die Darmaffektion ausgeheilt ist. Hier sind andere Faktoren in Betracht zu ziehen: die Pyelitis der Säuglinge kommt, wie aus der Bezeichnung hervorgeht, im frühesten Kindesalter bei Mädchen wie Knaben vor, also zu einer Zeit, wo Darmstörungen eine häufige Erscheinung sind und wo die dünnen Stühle durch das Einpacken der Säuglinge in Tücher und Verweilen in diesen reichlich Gelegenheit haben, mit der äußeren Harnröhrenöffnung in Berührung zu kommen durch die dann die Colibakterien aufwärts wandern können.

Erwähnt seien in diesem Zusammenhange die Selbstversuche von Ballin im Breslauer Hygienischen Institut bei Flügge, die die Undurchlässigkeit der Darmwand für Bakterien bei Darmstörungen zeigen, wie daß in solchen Fällen das Bact. coli nicht in das Blut übergeht.

Noch 1915 veröffentlichte Hüet eine Endemie von Pyelitis bei 5 Mädchen als etwas Besonderes, da die Erkrankungen ohne vorangegangene Darmstörungen aufgetreten waren. Die Frage, ob nun die Übertragung bei den 5 Säuglingen durch Schmierinfektion und Aufwärtswandern in der kurzen weiblichen Urethra zustande gekommen sei oder durch Infektion per os, Darm, Blutbahn, Nierenbecken, entscheidet Hüet zugunsten der letzten Anschauung. Die viel einfachere Übertragung durch Verunreinigung der Urethramündung dürfte der Wirklichkeit entsprechen, zumal auch Hüet die Verbreitung der Infektion durch die infizierten Hände der diese 5 Kinder besorgenden Schwester für gesichert hält.

Um zu zeigen, welch umständliche Infektionswege immer wieder in der Literatur auftauchen sei hier noch der in diesem Jahre von Bokay und Buday veröffentlichte Fall einer Pyelitis mit Pyelonephritis erwähnt, an der ein 7 Monate altes Mädchen ad exitum gekommen ist. Die Verfasser schließen aus dem anatomischen Befund richtig, daß die Entzündung aufsteigend Nierenbecken und Nierenrinde ergriffen hat.

„In Anbetracht der Eiterzellenmengen, die auch in den Pyramiden so auffallend waren, müssen wir . . . eine Entzündung annehmen, die durch die geraden Harnkanälchen in isolierten Flecken auch die Nierenrinde erreichte und hier teils kleine Abscesse, teils leichtere Entzündungen verursachte.“ Aber erstaunlich ist nur, wie phantastisch sich die Verfasser dann die Entstehung der Pyelitis denken. Nach der primären Darmaffektion des Kindes ist das Bact. coli „aus dem Darm auf hämatogenem Wege in die Niere gelangt, wurde in den Harnkanälchen durch die Glomeruli ausgeschieden, vermittels des Harnes in das Nierenbecken geschleppt, ohne daß die Niere selbst wesentlich erkrankt wäre; die in die Harnleiter geratenen Bakterien vermehren sich dann in der Blase und verursachen Bakteriurie, evtl. eine leichte Entzündung, die durch die Schwellung der Mukosa zu einer Stauung in den Harnwegen führt. Diese Stauung ermöglicht dann eine aszendierende Infektion.“

Derart kompliziert dürfte der Vorgang aber nicht sein: zunächst soll die Überwanderung der Colibakterien vom Darm in die Blutbahn stattfinden, ein Umstand, der, wie erwähnt, nicht einmal bei schweren Darmgeschwüren beobachtet werden konnte und der auch bei den Selbstversuchen Ballin's vermißt wurde, dann

sollen die Colibakterien durch die Niere ausgeschieden werden, ohne diese zu alterieren, darauf sollen dieselben Bakterien, die das Nierenbecken frei durchwanderten, an einer tieferen Stelle eine Entzündung hervorrufen, die wieder zur Stauung und damit zur entzündlichen Veränderung des Nierenbeckens Anlaß gegeben hat. U. E. erfolgte auch hier die Infektion auf viel einfacherem Wege; zumal durch die Autopsie der Beweis für die aszendierende Form erbracht wurde, sind durchaus keine Gründe vorhanden, um das Hineingelangen der Bakterien in die Harnwege aus dem Darm auf dem Blutwege zu erklären. Und so glauben wir, daß auch in diesem Falle die Pyelitis nur insofern einen Zusammenhang mit der Enteritis hatte, als diese dem Bact. coli direkt das Einwandern in die verhältnismäßig frei und offen und nahe dem Anus gelegene weibliche Urethra ermöglichte. Von der Urethra aus kam es aszendierend zur Pyelitis und Pyelonephritis.

Auf einen anderen Infektionsweg, auch vom Darme aus, hat Franke hingewiesen. Er hat den Nachweis erbracht, daß zwischen Colon ascendens und der Kapsel der rechten Niere eine direkte Verbindung durch Lymphbahnen bestehe, durch die die im Darme lebenden Colibakterien unschwer zur Niere gelangen können, zumal die Stromrichtung in diesen Lymphgefäßen vom Darm zur Niere verlaufen soll. Gewiß ist es nach theoretischen Erwägungen, wenn diese Bahnen eben bestehen, möglich, daß die Colikeime durch sie zur Niere gelangen könnten. Zunächst bleibt dann jedoch die Frage der Entstehung für die, wenn auch seltenere, linksseitige Pyelitis ungeklärt, denn Franke konnte das Bestehen jener Lymphbahnen nur an der rechten Seite nachweisen. Dazu kommt noch, daß die Bahnen sowohl bei Frauen wie bei Männern bestehen, die Zahl der Pyelitisfälle beim Manne dagegen hinter denen des weiblichen Geschlechts fast völlig verschwindet; wie erklärt sich nun diese Tatsache, daß gerade nur bei der Frau eine solche Überwanderung stattfinden sollte, obgleich doch sämtliche Bedingungen beim Manne ebenso gegeben wären? Und noch ein weiteres kommt hinzu: Es ist noch nicht ein einziges Mal gelungen, das Bact. coli in diesen Lymphwegen anzutreffen, ja es ist noch nicht einmal der Versuch gemacht worden, die Colibakterien in diesen Wegen nachzuweisen, sondern einzig und allein aus der Tatsache des Bestehens von Lymphbahnen leitete man die Behauptung ab, daß dieser Weg auf Kosten irgendeines anderen Infektionsmodus wesentlich unter-

schätzt worden wäre. Dem können wir uns aber nicht anschließen und müssen so lange die Infektion des Nierenbeckens auf dem Wege der Franke'schen Lymphbahnen ablehnen, bis wenigstens einmal Colikeime in ihnen angetroffen worden sind.

Als letzte Möglichkeit bleibt die Einwanderung des Bact. coli in das Nierenbecken auf aszendierendem Wege, und zwar entweder in der Bahn des Sekretstromes diesem entgegen, oder innerhalb der in der Wandung dieser Hohlorgane befindlichen Lymphbahnen, die neben Bauereisen noch Müller und Steven experimentell nachgewiesen und beschrieben haben. Sie sollen sich in der Wand von Blase und Ureter befinden und in der Ureterenwandung hinauf bis zur Niere ziehen, so daß Blase und Niere durch „intramural" verlaufende Lymphbahnen miteinander in Verbindung stehen. Nach Beschreibung der Art des Nachweises und des anatomischen Verlaufs jener Lymphbahnen meint Bauereisen am Schlusse seiner Arbeit, daß er nun zwar nicht jede Pyelitis als auf diesem Wege entstanden erklären will, daß aber dieser Infektionsmodus sicher viel mehr in Betracht käme, als bisher angenommen wurde. Auch diese Ansicht Bauereisen's ist nichts mehr und nichts weniger als eine Behauptung und weder Bauereisen noch Müller noch Steven sind daran gegangen, dieselbe durch Nachweis der Colibakterien in den Lymphbahnen zu stützen; jedenfalls würde ein solcher Nachweis unschwer zu erbringen sein, wenn die Colikeime tatsächlich in den Lymphbahnen aszendieren würden; und bis dieser Nachweis erbracht ist, muß auch dieser Infektionsmodus als rein theoretisch abgelehnt werden.

Im Gegensatz zu diesem lymphogen aszendierenden Modus steht nun die Möglichkeit für das Bact. coli im Lumen von Harnröhre, Harnblase, Ureter, entgegen dem Sekretstrom, aktiv aufwärts zu wandern. Diese aszendierende, urogene Infektion des Nierenbeckens wird heute von vielen Seiten als rückständig und veraltet angesprochen. Allemein anerkannt ist sie dagegen für die sekundäre Pyelitis nach Stauung, Katheterismus, und von den meisten deutschen Autoren auch für die Schwangerschaftspyelitis. Wenn auch vereinzelte Autoren (Harttung) selbst für diese sekundären Formen der Pyelitis den hämatogenen Weg für den zutreffenden halten, und Kapsammer in seinem Referat über Pyelitis auf dem medizinischen Kongreß in Budapest im Jahre 1910 so weit geht, daß er die Entstehung der Pyelitis auf dem Blutwege selbst bei gleichzeitig bestehender primärer Eiterung in den unteren Harnwegen als die Regel hinstellt, so dürfen wir diese Ansichten als unseren

im ersten Teil mitgeteilten Erfahrungen und den natürlichen Verhältnissen widersprechend wohl jetzt übergehen und als erledigt betrachten. Die französischen Forscher sehen zwar auch die Schwangerschaftspyelitis als auf dem Blutwege entstanden an; wenn sie auch oft infolge Stauung, Druck des schwangeren Uterus auf den rechten Ureter unterhalten wird, nachdem einmal die Infektion des Nierenbeckens erfolgt ist, so spricht doch schon für den aszendierenden Infektionsweg die klinische Erfahrung, daß der Pyelitis fast immer Anzeichen einer Cystitis vorangehen; die Auflockerung und Schwellung, welche die Schleimhaut an der äußeren Harnröhrenmündung durch und während der Gravidität erfährt, macht das Eindringen der Keime in die Harnröhre verständlich. Ein weiteres vielleicht zutreffendes Hilfsmoment kann z. B. eine zwar gut gemeinte, aber in falscher Richtung ausgeführte Reinigung im Bade sein (Fehling); andere Autoren behaupten sogar, daß ein peinliches, aber sachkundiges Sauberhalten der äußeren Genitalien Schwangerer, insbesondere die Fernhaltung einer Verunreinigung vom After aus, in ihren Kliniken dazu geführt hat, daß die Schwangerschaftspyelitis eine kaum mehr anzutreffende Erkrankung ist. Auch für die Deflorationspyelitis wird der aszendierende Weg unbestritten sein, da hier ein mechanisches Hinaufmassieren der Colikeime in die Harnröhrenmündung der Frau durch den Penis stattfindet.

Wie bereits angedeutet, ist die primäre Pyelitis weitaus am häufigsten bei Frauen anzutreffen, bei denen die Nähe des Anus an der Urethramündung und ihr mangelhafter Verschluß das Eindringen, die Kürze der Urethra, das Aszendieren der Colibakterien viel leichter ermöglichen als beim Manne. Es ist auch gelungen (Savor), das Bact. coli in der normalen Harnröhre nachzuweisen, ein regelmäßiger Bewohner derselben scheint es jedoch nicht zu sein, da es andere Autoren wieder bei ihren systematischen Untersuchungen nicht antreffen konnten. Um so eher erklärt sich die primäre B. Colipyelitis bei der Frau durch die angeführten anatomischen Eigentümlichkeiten und Überwandern vom After. Bei den Säuglingen dagegen finden wir keine Bevorzugung des weiblichen Geschlechts, vielmehr erkranken Knaben wie Mädchen gleich oft, jedenfalls im Säuglingsalter, d. h. so lange Knaben wie Mädchen in Kindertücher eingepackt werden. Hier kommt dann die männliche Harnröhre mit den in den Tüchern befindlichen Fäces ebensoleicht und ebensooft in Berührung wie die weibliche Harnröhrenmündung.

Was nun dem Bact. coli vor den übrigen Entzündung verursachenden Eitererregern das Aufwärtsgelangen in die oberen Harnwege erleichtert, ist vor allem seine Eigenbewegung, die es vor anderen in Betracht kommenden Erregern voraus hat, wenn man nicht annehmen will — ein durchaus diskutierbarer Gedanke — daß die Schleimhaut der Harnwege dem Bact. coli besonders günstige Angriffs- und Ansiedelungsbedingungen bietet. Von mancher Seite wird nun ein Aufwärtswandern deswegen bezweifelt, weil die Eigenbewegung des Bact. coli nicht hinreichen soll, um dem ständigen Sekretstrom, der im Ureter vorhanden ist, entgegenzuwandern. Wir wissen jedoch (Aschoff) vom anatomischen Bau des Ureters, daß dessen Schleimhaut zahlreiche Längsfurchen zeigt, deren Fältchen wieder mit äußerst feinen Erhebungen besetzt sind, die den Bakterien zahlreiche Schlupfwinkel und Schutz gegen den entgegenkommenden Harnstrom bieten, bis sie ins Nierenbecken gelangt sind, daß also Wege vorhanden sind, in denen die Bakterien nicht vom Harnstrom berührt werden müssen. Noch ein weiteres kommt den Bakterien zu Hilfe. Von Markus und besonders Lewin und Goldschmidt wurde am Kaninchen beobachtet, wie sich bei allmählicher Füllung der noch kontraktionsfähigen Harnblase an eine peristaltische Bewegung des Ureters nach Ankunft der Welle an der Einmündung in die Blase, sofort eine Kontraktion der Blase und eine rückläufige, antiperistaltische Bewegung des Ureters anschloß, sodaß ein Teil des Blaseninhalts (mit Milch oder Farbstoffen versetzter Harn) durch den Ureter bis ins Nierenbecken zurückgebracht wurde. Es ist anzunehmen, daß bei stärkerer Füllung oder Überdehnung der menschlichen Harnblase analoge Bewegungen auch beim Menschen stattfinden; der eigenartige schneidende und langsam abnehmende Schmerz bei starker Blasenfüllung wird auch vielfach mit einer antiperistaltischen Bewegung des Ureters gedeutet. Befindet sich nun in der Harnblase bazillenhaltige Flüssigkeit, so ist es erklärlich, wie bei Retention oder Überdehnung das Aufwärtsgelangen der Bakterien unterstützt wird.

Sehr klar wurde der aszendierende Modus noch durch die Experimente von Lewin bewiesen; er zeigte, daß auch gröbere Körper als niedere Pilze nach Einspritzung in die Blase in die Niere gelangen können, und zwar schon bald nach der Einspritzung. Lewin injizierte einem Kaninchen eine Ultramaringrünaufschwemmung in die Blase und beobachtete schon während der Einspritzung, durch die die Blase nur mäßig gefüllt wurde, ein rasches Aufsteigen

des grünen Inhaltes aus der Blase bis zum Nierenbecken, ohne daß eine antiperistaltische Welle zu erkennen war, dagegen machten sich einige peristaltische Bewegungen bemerkbar, die den Ureterinhalt wieder in die Blase hinabtrieben. Der Ureter füllte sich jedoch bald von neuem mit der grünen Flüssigkeit, anscheinend durch Saugen. Nach 2 Stunden wurde das Tier getötet; die Ultramarinkörnchen ließen sich mikroskopisch in den Harnwegen bis in die Nierenrinde hinein nachweisen.

Eine andere Frage ist, warum machen die Colibakterien die Entzündungserscheinungen zuweilen erst im Nierenbecken und nicht bereits in der Harnblase, die sie bei diesem Modus der Infektion doch passieren müssen, denn nicht jeder Pyelitis gehen die Anzeichen einer Cystitis voran. Die Tatsache, daß die Pyelitis gelegentlich — scheinbar — primär auftritt, ohne daß vorher Erscheinungen einer Cystitis beobachtet sind, kann nicht als Beweis gegen den aszendierenden Infektionsmodus angeführt werden.

Wir wissen, daß die Domäne des Bact. coli, das mit 80—90% an der Spitze aller Infektionserreger im Bereiche der Harnwege steht, Nierenbecken und Blase sind, wo es kürzer oder länger dauernde Eiterungen hervorruft und sogar auf das Nierenparenchym übergreifen kann. Andererseits kann das Bact. coli auch in Blase und Nierenbecken ohne Schädigung für die Schleimhaut vegetieren, und erst auf irgendeinen meist mechanischen Anlaß hin, z. B. infolge Stauung durch Stein oder Druck des graviden Uterus der die Mukosa schädigt, entfaltet es krank machende Wirkung. Ferner wies unter anderen Scheidemandel darauf hin, daß wir oft eine lange Nierenbeckeneiterung sehen, bei welcher der Urin mit den Colibakterien dauernd die Blase passiert, ohne deren Schleimhaut merklich zu alterieren. Diese Resistenz der Blasenschleimhaut im Vergleich zur Nierenbeckenschleimhaut, oder wohl richtiger, diese besondere Affinität der Colibakterien zum Nierenbecken, wird auch von den Anhängern der deszendierenden Theorie angenommen und findet ihre Erklärung einfach in den anatomisch-mechanischen Verhältnissen: Enge des Nierenbeckens gegenüber dem weiten Volumen der Blase mit ungehindertem Harnabfluß. Es ist jedoch jedem, der viele Pyelitiden beobachtet hat, bekannt, daß eine primäre Alteration der Blase aus der Anamnese der Kranken meist doch zu entnehmen ist. Dort findet sich oft die Angabe über eine anfängliche „Blasenreizung“; es bestand zunächst ein häufiger Urindrang, leichtes Brennen, was sich wieder verlor, es folgte evtl. eine kürzere oder längere krankheits- und beschwerdefreie Zeit, und

dann setzte plötzlich, manchmal unter Schüttelfrost, mit dumpfen Schmerzen in der Nierengegend die Pyelitis ein, ohne daß jetzt noch Blasenbeschwerden bestanden.

So kommen wir denn auf Grund unserer Untersuchungen zu folgendem Ergebnis, welches, wie bemerkt sei, dem von Schottmüller schon längst vertretenen Standpunkt entspricht.

1. Von den verschiedenen Wegen, auf denen das Bact. coli in das Nierenbecken gelangen und dort eine Pyelitis hervorrufen kann, kommt der hämatogene, deszendierende Modus, wie experimentell am Menschen nachgewiesen wurde, nicht in Betracht.

2. Wenn auch die von Franke gefundenen Lymphbahnen zwischen Colon ascendens und rechter Niere bestehen mögen, so sprechen doch gegen eine Infektion auf diesem Wege die seltene Erkrankung des Nierenbeckens beim Manne im Vergleich zur Frau, sowie sämtliche Fälle linksseitiger Pyelitis. Zudem ist die Benutzung dieses Infektionsweges nur eine Hypothese und niemals erwiesen; er muß durchaus abgelehnt werden.

3. Aus ähnlichen Gründen kommt eine Infektion des Nierenbeckens auf dem Wege der im Ureter verlaufenden Lymphbahnen nicht in Betracht; das Einschlagen dieses Weges durch die Colibakterien ist eine unbewiesene Behauptung und der Nachweis von Bakterien in ihnen noch niemals erbracht worden.

4. Die aszendierende, urogene Infektion des Nierenbeckens in der Bahn des Sekretstromes, im Lumen von Harnröhre, Harnblase, Ureter, darf auch für die „primäre“ Pyelitis als der bei weitem vorherrschende, wenn nicht alleinige Infektionsmodus gelten. Diese Auffassung ist an sich schon die nächstliegende und den natürlichen Verhältnissen entsprechende.

Wenn wir danach als bewiesen ansehen, daß bei Pyelitis die Infektionserreger den aszendierenden Weg nehmen, so bezieht sich diese Auffassung vor allen Dingen, wie aus unserem Beweismaterial hervorgeht, auf Infektionen mit Bact. coli. Ob die von uns aufgestellte Regel in gleichem Umfange auch für andere Infektionserreger, z. B. Staphylokokken gilt, soll weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

Literaturverzeichnis.

1. Arima, Das Schicksal der in die Blutbahn geschickten Bakterien. Arch. f. Hygiene 1911, Bd. 73. — 2. Aschoff, Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Schleimhaut der Harnwege. Virchow's Arch. Bd. 138. — 3. Bauereisen, Über die Lymphgefäße des menschlichen Ureters. Zeitschr. f.

gyn. Urologie 1911, Bd. 2, H. 5. — 4. Baumgarten, Lehrbuch der pathogenen Mikroorganismen. Leipzig 1911. — 5. Baur, Zur Kasuistik der Typhusbazillenpyelitis. Inaug.-Diss. Gießen 1919. — 6. Biedl u. Krauß, Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch drüsige Organe. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1897, Bd. 26. — 7. Dies., Über die Ausscheidung der Mikroorganismen durch die Niere. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 37. — 8. Bokay u. Buday, Über die Pathogenese der Coli-Pyelocystitis und Coli-Pyelonephritis des Säuglingsalters. Jahrb. f. Kinderheilk. 1919, Bd. 89, H. 1. — 9. Cagnetto u. Tessaro, Über die Wirkung diuretischer Substanzen auf die Bakterienausscheidung durch die Nieren. Beitr. z. pathol. Anatomie u. allg. Pathol. 1904, Bd. 25. — 10. Conradi, Über den Keimgehalt normaler Organe. Münchener med. Wochenschr. 1909, Nr. 26. — 11. Fehling, Über Coliinfektion. Münchener med. Wochenschr. 1907, Nr. 27. — 12. Francke, Über die Coliinfektion der Harnwege. Berliner klin. Wochenschr. 1911, Nr. 44. — 13. Grawitz, Beiträge zur systematischen Botanik pflanzlicher Parasiten mit experimentellen Untersuchungen über die durch sie bedingten Krankheiten. Virchow's Arch. 1877, Bd. 70. — 14. Harttung, Der Einfluß der Harnstauung auf die Entstehung der pyogenen Niereninfektion. Beitr. z. klin. Chir. 1914, Bd. 93. — 15. Hornemann, Beitrag zur Frage über die Bakteriendurchlässigkeit der Schleimhaut des Magen-Darmkanals. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Erkrank. Bd. 69. — 16. Hüet, Über den Weg der Infektion bei der Pyelocystitis der Säuglinge. Jahrb. f. Kinderheilk. 1915. — 17. Jacob, Über Allgemeininfektion durch Bact. coli commune. Deutsches Arch. f. klin. Med. 97. — 18. Jahn, Über die Ausscheidung der Bakterien durch den Harn und die bakterizide Wirkung desselben. Zentralbl. f. Bakt. 1910, Bd. 55. — 19. Jürgensen, Ein Fall von akuter Colipyelitis mit Nachweis des Erregers im Blut. Berliner klin. Wochenschr. 1917, Nr. 34. — 20. v. Klecki, Über die Ausscheidung von Bakterien durch die Niere und die Beeinflussung dieses Prozesses durch die Diurese. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1897, Bd. 39. — 21. Koch, Über die hämatogene Entstehung der eitrigen Nephritis durch den Staphylococcus. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. Bd. 61. — 22. Ders., Vergleichende Untersuchungen zur Ätiologie der Schwangerschaftspyelitis. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 1916. Bd. 78. — 23. Lenhartz, Über die akute und chronische Nierenbeckenentzündung. Münchener med. Wochenschr. 1907, Nr. 16. — 24. Lewin, Der Übertritt von festen Körpern aus der Blase in die Nieren und in entferntere Organe. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 1898, Bd. 40. — 25. Lewin u. Goldschmidt, Über das Rückströmen von Blaseninhalt. Berliner klin. Wochenschr. 1893, Nr. 32. — 26. Markus, Experimentelle Untersuchungen über das Rückströmen von Blaseninhalt. Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 25. — 27. Meyer-Betz, Über primäre Colipyelitis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 105. — 28. Müller, A., Über die Ausbreitung des entzündlichen Prozesses im Nierenparenchym bei aufsteigender Pyelonephritis. Arch. f. klin. Chir. 1912, Bd. 97. — 29. Münnich, Über die Coliinfektionen der Niere. Arch. f. klin. Chirur. 1912, Bd. 98. — 30. Noetzel, Zur Frage der Bakterienausscheidung in den normalen Drüsensekreten. Beitr. z. klin. Chir. 1911 Bd. 74. — 31. Ders., Experimentelle Studie zur Frage der Ausscheidung der Bakterien aus dem Blute. Wiener klin. Wochenschr. 1903, Nr. 37. — 32. Optitz, Beiträge zur Frage der Durchgängigkeit von Darm und Niere für Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1898, Bd. 29. — 33. Pernice u. Scagliosi, Über die Ausscheidung der Bakterien aus dem Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1892, Nr. 34. — 34. Raskal, Die Coliinfektionen der Harnwege. Med. Klinik 1910, Nr. 35. — 35. Ribbert, Weitere Untersuchungen über das Schicksal pathogener Pilze im Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1885, Nr. 31. — 36. Ders., Über unsere jetzigen Kenntnisse von der Erkrankung der Nieren bei Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr. 1889, Nr. 26. — 37. Rolly, Zur Frage der Durchgängigkeit der Niere für Bakterien. Münchener med. Wochensch. 1909, Nr. 37. — 38. Ruediger, The occurence of bac. coli commune in the peripheral blood of men during life. Zentralbl. f. Bakt. Ref. 1917, Bd. 65. — 39. Savor, Zur Ätiologie der akuten Pyelonephritis. Wiener klin. Wochenschr. 1894, Nr. 4 und 5. — 40. Ders., Über den Keimgehalt der weiblichen Harnröhre. Beitr. z. Geburtsh. u. Gyn. 1899. — 41. Scheidemandel, Über die Bedeutung der bakteriologischen Harnuntersuchung für die Diagnose und Therapie (speziell der

akuten Nephritis). Münchener med. Wochenschr. 1913, Nr. 31 u. 32. — 42. Ders., Die infektiösen Erkrankungen der Nieren und Harnwege. Würzburger Abhandl. Bd. 13, 1913. — 43. Schottmüller, Zur Frage der Nieren- und Nierenbeckeninfektion. Hamburger med. Überseehefte 1914, Nr. 2 u. 3. — 44. Schweizer, Über das Durchgehen von Bazillen durch die Nieren. Virch. Arch. Bd. 110. — 45. Sherrington, Experiments on the escape of bacteria with the secretions. Ref. Zentralbl. f. Bakt. 1893, Bd. 13. — 46. Sippel, Aufsteigende Infektionen der Harnwege bei frisch verheirateten Frauen. Deutsche med. Wochenschr. 1912, Nr. 24. — 47. Sittmann, Bakterioskopische Blutuntersuchungen nebst experimentellen Untersuchungen über die Ausscheidung der Staphylococcen durch die Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1894, Bd. 53. — 48. Sittmann u. Barlow, Über einen Befund von Bact. coli commune im lebenden Blut. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 52. — 49. Thiemig, Über die eitrigen Erkrankungen der Nieren und Harnwege im Säuglingsalter. Jahrb. f. Kinderheilk. 1910. — 50. Vincenzi, Können die ins Blut eingeführten Bakterien durch gesunde unverletzte Nieren in den Harn eindringen. Zeitschr. f. Hyg. u. Infektionskrankh. 1909, Bd. 62. — 51. Wiens, Zur Kasuistik der Colibakteriämie. Münchener med. Wochenschr. 1910, Nr. 19. — 52. Wyssokowicz, Über die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. 1886, Bd. 1. — 53. Ders., Über die Passierbarkeit der kranken Nieren für Bakterien. Zeitschr. f. Hyg. u. Inf.-Krankh. Bd. 59.

Aus der medizin. Klinik und dem hygienischen Institut
der Universität Heidelberg.

Zu Frage der diagnostischen Verwertbarkeit der Gruber-Widal'schen Reaktion.

Von

Dr. **W. Hergt,**
Assistent der med. Klinik,

Noch immer nicht endgültig geklärt ist die Frage, wie sich die während des Krieges gegen Typhus Schutzgeimpften im Falle einer späteren spezifischen bzw. unspezifischen fieberhaften Infektion verhalten. Die an unserer Klinik unter diesem Gesichtspunkt angestellten Untersuchungen bestätigen die auch anderwärts gemachten Beobachtungen, daß unter dem Einfluß irgendeiner Infektion erneut eine positive auf die Schutzimpfung zurückzuführende Agglutination auftreten oder eine bereits vorhandene eine Steigerung erfahren kann, auch in Fällen, in denen die letzte Impfung über 2 Jahre zurückliegt. Von 100 schutzgeimpften Kranken, die an den verschiedensten Infektionskrankheiten litten, zeigten 7 eine positive Gruber-Widal'sche Reaktion, deren Titer nicht unter einer Serumverdünnung von 1 : 100 gelegen war und andererseits die Grenze von 1 : 200 nicht überschritt. Von diesen 7 Kranken waren 5 im Frühjahr 1918 und 2 im Herbst 1918 zum letztenmal gegen Typhus geimpft worden. Unsere Untersuchungen fielen in die Monate Februar, März, April und Mai 1920. Die Tatsache, daß 3 dieser Patienten an fieberhafter Lungentuberkulose litten, ist bemerkenswert, da eine positive Agglutinationsprobe gerade bei diesem Leiden, auch ohne daß eine künstliche Typhusimmunisierung vorausgegangen war, wiederholt in der Literatur angegeben wird. Von den 4 anderen Kranken hatte einer eine chronische Colitis, einer eine Pleuritis exsudativa auf wahrscheinlich tuberkulöser Grundlage, ein dritter einen paranephritischen Abscеß und der

vierte eine Grippe, die mit Fieber bis zu 39° einherging. Dieser letzte, der bei seiner Aufnahme untersucht wurde, agglutinierte

am 2. III. 20 Typhus: 0
„ 9. III. 20 „ 1:200 +
„ 12. III. 20 „ 1:200 +
„ 15. III. 20 „ 0.

Der Kranke war im Frühjahr 1918, also ca. 2 Jahre vor der Erkrankung, die ihn zu uns führte, zum letztenmal gegen Typhus geimpft worden. Die positiven Reaktionen fielen mit der Fieberhöhe zusammen. Mit dem Abfall der Temperatur wurde die Probe wieder negativ. Dieser Fall blieb vereinzelt. Die anderen hierher gehörenden Patienten wiesen schon bei der ersten Untersuchung eine positive Agglutination auf, die sich im Verlauf der nicht typhösen Erkrankung durch drei, vier Untersuchungen auf derselben Höhe hielt. Bei der Gleichartigkeit der Befunde erübrigt sich die Wiedergabe der Protokolle. Immerhin ist daran festzuhalten, daß in einzelnen seltenen Fällen „der unspezifische Reiz einer nichttyphösen Infektion bei Typhusschutzgeimpften" einen positiven Ausfall der Agglutinationsprobe bewirkte, die vor der Erkrankung negativ gewesen war.

Die Versuche Fleckseder's (1), welche die Möglichkeit eines Wiederauftretens von Agglutininen bei Schutzgeimpften infolge irgendeiner nichtspezifischen Infektion zu beweisen scheinen, sind nicht unwidersprochen geblieben. So erklärt Brösamlen (2), der diese Befunde nicht bestätigen konnte, die abweichenden Resultate Fleckseder's mit dem Hinweis darauf, „daß vielfach, so namentlich bei den Tierversuchen von Conradi und Bieling (3) die Agglutininneubildung auf die Typhusschutzimpfung noch nicht abgeschlossen war, als der neue, unspezifische Reiz einsetzte".

Schutzgeimpfte Typhuskranke, bei denen die letzte Impfung ebenfalls über 2 Jahre zurücklag, ließen in dem Verhalten ihrer Agglutinationskurven keinen nennenswerten Unterschied gegenüber nicht schutzgeimpften Typhösen erkennen. Wie im allgemeinen die Kurve des Agglutinationsvermögens Typhöser anfangs ein mäßiges Anwachsen zeigt, um gegen Ende der 2. und während der 3. Woche eine mehr weniger steile Steigerung zu erfahren, so zeigten auch die Titerkurven unserer geimpften Typhuspatienten keinen auffallend hohen Anfangstiter. Im Gegensatz zu Typhusschutzgeimpften, die unter dem Einfluß einer nichtspezifischen Infektion oder neben einer solchen eine positive Gruber-Widal'sche Reaktion von gleichbleibender Höhe aufweisen, sei jedoch hervor-

gehoben, daß bei Typhuskranken in der Regel ein unverkennbares Ansteigen des Titers nachzuweisen ist. So fand ich bei nicht Typhuskranken, daß die Agglutination entweder rasch wieder verschwand oder sich durch mehrere Untersuchungen hindurch auf derselben mittleren Höhe hielt, nie war ein Ansteigen des Titers zu beobachten. Das gleiche Resultat teilte Brösamlen mit, der 32 typhuskranke Schutzgeimpfte untersucht hat. Er fand in „53 % aller Fälle ein sehr steiles Ansteigen der Agglutinationskurve". Daß in den von uns untersuchten Fällen die Titerwerte weniger steil ihre Höhe erreichten, mag seinen Grund darin haben, daß hier die letzte Typhusschutzimpfung 2 Jahre und darüber zurücklag, während die Patienten Brösamlen's, wie aus seiner Tabelle hervorgeht, vor viel kürzerer Zeit zum letztenmal geimpft waren. Unsere Kurven näherten sich mehr einem Bild, wie man es bei der Mehrzahl nichtgeimpfter Typhuskranker zu sehen gewohnt ist. Bedenkt man jedoch, daß Impfagglutinine manchmal im Blute nachzuweisen sind noch nach einer Zeit von über 25 Monaten und zwar in recht erheblichen Serumverdünnungen — in Brösamlen's Aufzeichnungen finden sich zwei gesunde Typhusschutzgeimpfte, von denen einer nach 28 Monaten in einer Verdünnung von 1:800 agglutininierte und ein anderer, der gar nach 30 Monaten den Wert von 1:1000 erreichte — dann wird man diesem Autor recht geben müssen, wenn er dem steilen Anstieg des Titers diagnostische Bedeutung beimißt. Es kann heute keinem Zweifel unterliegen, daß Typhusschutzgeimpfte noch nach über Jahresfrist in einer Verdünnung agglutinieren können, deren Titerhöhe auch dem skeptischsten Beurteiler Eindruck machen muß. Hält man sich gegenwärtig, daß es genug Typhusfälle gibt, die ganz aus dem Rahmen des gewohnten Krankheitsbildes herausfallen und deren Diagnose man unter Umständen von dem Ausfall der Gruber-Widal'schen Reaktion abhängig machen möchte, dann wird man sich mit Recht fragen dürfen, wie man angesichts dieser Tatsachen der Gruber-Widal'schen Reaktion diagnostischen Wert überhaupt noch zusprechen kann. Und doch wäre es verfehlt, immerhin seltene Beobachtungen verallgemeinern zu wollen und zu vergessen, daß die überwiegende Mehrzahl der Kranken, nachdem nun seit der militärischerseits durchgeführten Typhusschutzimpfungen über 2 Jahre vergangen sind, keine Agglutination mehr zeigt, auch nicht gelegentlich einer neuen nichtspezifischen Infektion. Jene Ausnahmen zur Regel erheben zu wollen, ist um so unzweckmäßiger als die tägliche Erfahrung auch

heute noch immer wieder beweist, wie wertvoll die Gruber-Widalsche Reaktion für den ist, der sie wertet als ein Symptom, das niemals allein, sondern nur im Verein mit anderen Erscheinungen die Diagnose stützen kann. Wie der negative Ausfall einer Agglutinationsprobe, besonders wenn sie nur einmal ausgeführt wurde, selbst am Ende der 3. Woche die Diagnose des Typhus nicht zu erschüttern braucht, so kann auch eine einmal auftretende positive Agglutination nicht ohne weiteres eine typhöse Infektion beweisen. Für die Praxis empfiehlt sich daher, sich nicht mit einer einzigen Probe zu begnügen, sondern sie in zweifelhaften Fällen mehrmals in Abständen von mehreren Tagen vom Ende der 2. Krankheitswoche an gerechnet vornehmen zu lassen.

Zur Frage der Dauer der Reaktion kann ich nur wiederholen, was ältere Autoren an einem viel größeren Material, als es mir zur Verfügung stand, erwiesen haben. In der Regel verschwinden die Agglutinine aus dem Blut mit dem Aufhören der Krankheit, nicht selten ist die Reaktion aber noch weit in die Rekonvalescenz hinein positiv befunden worden. Daß in vereinzelten Fällen noch nach Jahren eine positive Agglutination von mitunter beträchtlicher Höhe sich nachweisen läßt, wurde von verschiedenen Forschern berichtet. So wurde vereinzelt ein Überdauern der Reaktion nach 8, 10 und mehr Jahren beobachtet (Lit. bei Paltauf) (4).

Bezüglich der Schwankungen, denen das Agglutinationsvermögen bei demselben Kranken unterliegen kann, sei auf die Publikation Pamarts (5) verwiesen, der 2 Typhuskranke täglich mehrmals untersucht hat und ein Schwanken zwischen den extremen Titerwerten von 1 : 100 bis 1 : 1500 feststellen konnte. Daß die Gruber-Widal'sche Reaktion im Verlauf eines Typhus verschwinden und wieder auftreten kann, lehrt ein Fall, der an unserer Klinik zur Beobachtung gekommen ist. Es handelte sich dabei um eine Krankenschwester, die an einem klinisch und bakteriologisch sicheren Typhus abdominalis erkrankt war. Bei ihrer Aufnahme in die Klinik in der 3. Krankheitswoche und in der Folge agglutinierte sie am:

8. XI. 19: Ty bis 1 : 200 +
3. XII. 19: Ty 0
13. XII. 19: Ty 0
14. XII. 19: Ty bis 1 : 400 +
13. I. 20: Ty bis 1 : 400 schwach +
21. I. 20: Ty 0

24. I. 20: Ty bis 1 : 100 +
28. I. 20: Ty bis 1 : 200 +
4. II. 20: Ty bis 1 : 200 +

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Agglutinationsvermögens bei Typhusrecidiven. So konnte Späth (6) den Nachweis erbringen, daß bei sämtlichen Typhusrecidiven eine positive Gruber-Widal'sche Reaktion vermißt wird und erst nach Ablauf der 2. Erkrankung sich wieder einstellt. Diese Beobachtung gibt vielleicht eine Erklärung ab für das Zustandekommen einer Wiedererkrankung, deren Ursache dann „in dem Fehlen einer kräftigen Abwehrreaktion der antikörpererzeugenden Organe" (Müller-Graz) (7) gesucht werden kann. Auch die von uns beobachtete Krankenschwester machte ein Recidiv durch, das bei Betrachtung ihrer Agglutinationskurve, die schon im Verlauf der 1. Erkrankung einmal auf Null abgesunken war, nicht mehr überrascht.

Um Aufschluß über die Häufigkeit nichtspezifischer Agglutination zu erhalten und zur Nachprüfung der Frage der sog. Normalagglutination wurden eine Reihe von fieberhaftkranken Frauen untersucht, die wegen der verschiedensten Infektionskrankheiten sich im Krankenhaus befanden. In meinen Protokollen überwiegen Grippeerkrankungen und im Anschluß an solche sich entwickelnde Pneumonien. Im ganzen wurden die Sera von 100 Frauen, die natürlich nie Typhusimpfstoff erhalten, noch eine typhöse Erkrankung durchgemacht hatten, auf ihr agglutinatorisches Verhalten geprüft. Von diesen 100 Patienten zeigten 17 eine positive Gruber-Widal'sche Reaktion, dessen Titer sich zwischen 100 und 200 bewegt. Nicht eingerechnet sind solche, die nur in einer Serumverdünnung von 1 : 50 agglutinierten (s. Tab. nächste Seite).

Die Resultate wurden nach 2stündigem Aufenthalt der Proben im Brutschrank bei 37 ° mit einer 10fach vergrößernden Zeißlupe abgelesen. Die verwandten Typhusbazillen waren gut agglutinable Loboratoriumsstämme, die wiederholt auf ihre Reinheit untersucht und auf Differentialnährboden geprüft wurden. Die Schrägagarkulturen wurden mit 3 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung abgeschwemmt und von der Abschwemmung je ein Tropfen in die einzelnen Serumverdünnungen eingebracht. Daß jeder Probe eine Kochsalzkontrolle, die Spontanagglutination ausschloß, beigegeben wurde, ist selbstverständlich. Die Kranken selbst wurden, bevor man ihnen Blut abnahm, eingehend nach früheren Krankheiten, insbesondere typhösen Infektionen und Erkrankungen der Gallenwege befragt.

Die Deutung unserer Befunde ist nicht leicht. Selbst wenn man annimmt, daß die eine oder andere der Patientinnen ohne

Nr.	Name	Krankheit	Datum	Gr.-W. Reaktion
1	Eck.	Pn. crouposa	31. I. 20.	1 : 200 +
			5. II. 20.	0
2	Ka.	Scarlatina	18. II. 20.	1 : 100 +
			23. II. 20.	1 : 100 +
			2. III. 20.	1 : 100 +
3	Br.	Erysipel	16. II. 20.	1 : 100 +
			24. II. 20.	0
			2. III. 20.	0
4	Schw.	do.	16. II. 20.	0
			24. II. 20.	1 : 100 +
			2. III. 20.	1 : 100 +
5	Ge.	Pn. crouposa	17. II. 20.	1 : 100 +
			18. II. 20.	1 : 100 ±
			23. II. 20.	1 : 100 ±
			3. III. 20.	1 : 100 +
6	Wi.	do.	23. II. 20.	0
			3. III. 20.	0
			12. III. 20.	1 : 200 ±
7	Ne.	Polyarthritis	24. II. 20.	0
			2. III. 20.	1 : 200 ±
8	Schae.	Encephalitis	1. III. 20.	1 : 50 +
			3. III. 20.	1 : 100 +
			9. III. 20.	0
9	Kl.	Grippe	1. III. 20.	1 : 100 ±
			3. III. 20.	1 : 100 ±
10	Vö.	Erysipel	1. III. 20.	0
			5. III. 20.	1 : 200 ±
11	Kr.	Chorea min.	9. III. 20.	1 : 200 ±
			12. III. 20.	1 : 200 ±
12	Ru.	Pn. crouposa	12. III. 20.	1 : 200 ±
13	Fu.	Grippe	15. III. 20.	1 : 100 +
14	Hö.	do.	15 III. 20.	1 : 200 +
			15. IV. 20.	1 : 200 +
15	Zi.	do.	15. III. 20.	1 : 100 +
			18. III. 20.	1 : 100 +
16	Tr.	Encephalitis	23. III. 20.	1 : 100 +
			26. III. 20.	1 : 100 +
			29. III. 20.	0
17	Ze.	Pn. crouposa	23. III. 20.	1 : 200 +
			28. III. 20.	1 : 200 +

etwas davon zu wissen vor Jahren einen Typhus vielleicht ambulant überstanden hat — denn schließlich bleibt auch die exakteste Anamnese abhängig vom Gedächtnis und der Intelligenz des Befragten — und die beobachtete Reaktion das Residuum einer früheren Infektion ist, so bleiben noch genug übrig, auf welche

diese Erklärung sicher nicht zutreffen kann. Daß also die Mehrzahl der vorstehend aufgeführten Kranken eine nichtspezifische Agglutination aufwies, unterliegt keinem Zweifel. Die Spezifität der Agglutininbildung ist oft in Frage gestellt worden; vielleicht sind die ausgedehnten, in den letzten Jahrzehnten angestellten chemisch-physikalischen Untersuchungen, welche zur Erklärung des Vorganges der Agglutination herangezogen werden, geeignet, auch das Auftreten einer nicht auf Typhusinfektion beruhenden positiven Gruber-Widal'schen Reaktion verständlich zu machen. Das Wesen des Agglutinationsphänomens besteht in einer Ausflockung von Bakterienaufschwemmungen, der nach den Anschauungen Bordet's und anderer eine Veränderung der die Bakterien in Suspension haltenden Schutzkolloide vorangeht. Diese Veränderung des Schutzkolloids wird allein als spezifisch angesprochen. Streng kann diese Spezifität jedoch nicht sein, da sonst das Vorkommen einer normalen Agglutination nicht möglich sein könnte. Vielmehr scheint es so zu sein, daß auch spezifisch entstehende Agglutinine ein Suspensionskolloid zu verändern vermögen, das einem anderen Erreger als dem ätiologisch in Betracht kommenden angehört. Trifft diese Annahme zu, so würde die Agglutination, die im Verlauf mancher nicht typhöser Infektionskrankheiten auftritt, eine Erklärung finden. Man wird bei einer nicht spezifischen Gruber-Widal'schen Reaktion nur fragen müssen, ob die die Infektion verschuldenden Erreger agglutinogene Eigenschaften haben. Eine Einteilung der gewöhnlichen pathogenen Keime in solche, die mit einem wohlentwickelten Schutzkolloid ausgestattete Agglutininbildner sind, und in andere, die diese Eigenschaft vermissen lassen, gibt v. Szent-Györgyi (8), der auf den Zusammenhang zwischen Schutzkolloid und serologischer Reaktion besonders hinweist.

Man hat die Beobachtungen nicht spezifischer Agglutination von Typhusbazillen unter dem Begriff der Normalagglutination zusammengefaßt, kommt doch auch normalem nicht von einem Kranken stammenden Serum in nicht seltenen Fällen die Fähigkeit zu, Typhusbazillen zu agglutinieren. Um die Feststellung eines Grenztiters, über den hinaus eine Agglutination als spezifisch anzusprechen sei, haben sich viele Forscher bemüht. Die Frage der Normalagglutination hat durch die während des Krieges durchgeführten Typhusschutzimpfungen erhöhtes Interesse gewonnen. Widal (9) selbst, der besonderen Wert auf die mikroskopische Methode legte, bezeichnet schon eine Titerhöhe von 1:25 als typhusverdächtig. Citron (9) weist daraufhin, daß im normalen Serum die Agglu-

tination nur bei starker Konzentration auftritt, er hält einen Titer von 1:100 für spezifisch. Dyer (10) bestimmt auf Grund seiner an typhusschutzgeimpften Kriegsteilnehmern ausgeführten Untersuchungen eine Verdünnung von über 1:40 als Grenzwert. Wieder andere halten die Gruber-Widal'sche Reaktion erst in einer Verdünnung von 1:100—200 für diagnostisch verwertbar. Klemperer, Oettinger u. Rosenthal (11) möchten erst Werte von 1:400 und darüber als beweisend für eine typhöse Infektion ansprechen. Riebold (12) verzichtet auf einen bestimmten Schwellenwert und vertritt mit Löwy (13) u. Brösamlen die Auffassung, daß diagnostische Bedeutung der Gruber-Widal'schen Reaktion nur zukommt, wenn in mehreren Untersuchungen ein Ansteigen des Titers bezw. längeres Verharren auf höheren Werten nachweisbar ist. Käthe Groh (14), die eine größere Anzahl von Typhösen und an Ruhr und an typhusähnlichen Infektionen Erkrankten auf ihr agglutinatorisches Verhalten mit verschiedenen Stämmen untersucht hat, hält die Gruber-Widal'sche Reaktion auch unter den durch die obligatorische Typhusschutzimpfung beim Heere geschaffenen Verhältnisse für diagnostisch sehr wohl verwertbar, wenn nur bestimmte Versuchsbedingungen gewahrt werden, unter denen sie das wiederholte Ansetzen der Probe und Ablesung nach 1—2 Stunden Aufenthalt bei 37° im Brutschrank neben der Festsetzung einer der Agglutinabilität des verwandten Stammes angemessenen Titergrenze hervorhebt. Von besonderem Interesse ist ihre Beobachtung, daß zwei Typhusstämme, die sich gegen Typhusimmunserum nahezu gleich verhielten, von den Sera typhus schutzgeimpfter Personen verschieden stark beeinflußt wurden. Auf frühzeitiges Ablesen legt die Verfasserin mit Recht hohen Wert, da sie zeigen konnte, daß „die irreführenden Einflüsse von vorausgegangener Schutzimpfung oder durch ruhrähnliche Erkrankung um so stärker zum Ausdruck kommen, je länger man mit der Ablesung wartet."

Die Schwierigkeiten, die der Festsetzungen von Standardwerten entgegenstehen, erklären sich aus den wechselnden biologischen Eigenschaften der Testkulturen und dem zahlenmäßig gar nicht zu erfassenden individuell verschiedenen immunbiologischen Verhalten des das Serum liefernden Menschen und nicht zuletzt aus dem Fehlen einer einheitlich gehandhabten Methodik. So sei um nur eines herauszugreifen, hingewiesen auf die großen zeitlichen Schwankungen, die z. B. Scheller bei dem Zustandekommen der Agglutination beobachtet hat und die besonders dann sich geltend machen müssen, wenn bei der Untersuchung verschiedener Seren nicht gleich-

zeitig abgelesen wird. Man kann nicht genug hervorheben: Die Prüfung der Agglutinationsfähigkeit eines Krankenserums ist eine ausgezeichnete diagnostische Methode, wenn sie von Kundigen gehandhabt und von Kundigen in die diagnostische Rechnung eingestellt wird.

Zusammenfassung:

1. Die Gruber-Widal'sche Reaktion wird in ihrem Wert von den durch den Krieg geschaffenen Verhältnissen (Typhusschutzimpfungen) in der Mehrzahl der Fälle nicht berührt.

2. Das Auftreten einer positiven Reaktion, die auf vorangegangene Typhusschutzimpfung bezogen werden muß, ist, nachdem seit den letzten Impfungen über 2 Jahre vergangen sind, sehr selten geworden.

3. Der Nachweis, daß es sich gegebenenfalls um eine durch eine typhöse Infektion bedingte Agglutination oder um eine noch bestehende Impfreaktion handelt, läßt sich aus einer einmaligen Untersuchung nicht erbringen.

4. Das agglutinatorische Verhalten solcher Personen, die weder nachweislich typhös erkrankt waren noch eine Typhusschutzimpfung erhalten hatten, weicht von dem bei Typhus beobachteten in der Regel wesentlich ab. Es bestehen nennenswerte Unterschiede bezüglich der Dauer der Reaktion und der Titerhöhe. Schwankungen des Titers, wie sie beim Typhus gelegentlich nachweisbar sind, scheinen hier vollkommen zu fehlen.

5. Nicht spezifische Agglutination findet sich häufig bei Erkrankungen, deren Erreger entweder selbst agglutinogene Eigenschaften haben oder bei denen wie bei der Tuberkulose und Grippe es sich mit Wahrscheinlichkeit um Mischinfektionen mit Keimen (Pneumokokken?) handelt, die ihrerseits Agglutininbildner sind.

6. Wesentliche Voraussetzung einer richtigen Beurteilung und Handhabung der Reaktion ist allgemein neben der angewandten Methode die Zahl der angestellten Untersuchungen und die Beobachtung der Titerhöhen, aus deren quantitativem Verhältnis zueinander allein ein eindeutiges Bild zu gewinnen ist.

Literatur.

1. Fleckseder, Wiener klinische Wochenschr. 1916, Nr. 21. — 2. Brösamlen, Deutsches Arch. für klin. Med. 1919, Bd. 129. — 3. Conradi u. Bie-

ling, Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 42. — 4. Paltauf, Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Kolle-Wassermann 1913, Bd. II, S. 483. — 5. Pamart, Compt. rend. soc. biol. 1899, S. 121. — 6. Späth, Wiener klin. Wochenschr. 1915, Nr. 49. — 7. Müller, Infektion und Immunität 1917, S. 397. — 8. v. Szent-Györgyi, Zeitschr. f. Immunitätsforschung und experim. Therapie Bd. XXX, I. Teil, H. 2, S. 144. — 9. Citiert nach Käthe Groh. — 10. Dyer, Indian Journ. of med. Research. Vol. I, 1914, S. 729 (cit. nach Groh). — 11. Klemperer, Oettinger u. Rosenthal, Therapie der Gegenwart, Jahrg. 56, 1915, S. 161. — 12. Riebold, Münchener med. Wochenschr. 1916, S. 620. — 13. Löwy, Wiener klin. Wochenschr. 1916, S. 31. — 14. Käthe Groh, Inaug.-Diss. Heidelberg 1918.

Aus der medizin. Universitätsklinik und der medizin. Abteilung B der städt. Krankenanstalten Breslau
(Geheimrat Minkowski und Prof. Forschbach).

Über die Muskelaktionsströme bei Myasthenia gravis.

Von

Harry Schäffer und **Heinrich Brieger.**

(Mit 4 Kurven.)

In Band 123 dieser Zeitschr. hat F. Herzog versucht, durch Untersuchungen der Aktionsströme myasthenischer Muskeln dem Verständnis der myasthenischen Reaktion (MyaR) näher zu kommen. Auf Grund seiner Befunde glaubte er, den Entstehungsort der MyaR in den Muskel selbst lokalisieren zu können. Ein Fall von schwerer Myasthenie gab uns Gelegenheit zur Nachprüfung der Herzog'schen Befunde und der aus ihnen gezogenen Schlüsse.

In Folgendem seien Krankengeschichte und Befund des Patienten kurz mitgeteilt.

Karl W., 33 Jahre alt, ehemaliger Bureauangestellter. Die Familienanamnese ergibt nichts von Belang, insonderheit ist dem Patienten von in Frage kommenden Erkrankungen ähnlicher Art nichts bekannt. Er selbst hatte als Kind Masern und Diphtherie, 1907 Gonorrhoe. Aktive Dienstzeit bei der Infanterie, Teilnahme am Kriege vom 5. August 1914 bis Ende September 1915 (Beckenschuß). Im August 1918 plötzlich einsetzende, seitdem fortschreitende Schwäche der Kaumuskulatur, die Dienstunfähigkeit bedingte. Ab 1. Mai 1919 wieder erhebliche Besserung, so daß W. Bureauarbeit übernahm. Aufgabe derselben bereits wieder im Juni 1919 infolge erneuter Erkrankung. In stationärer Behandlung wegen Pericarditis exsudativa und Stauungsascites bis 9. August 1919. In den Krankenpapieren aus dieser Zeit findet sich nichts von myasthenischen Erscheinungen verzeichnet. Nach Entlassung aus dem Krankenhaus vorübergehende Wiederaufnahme der Tätigkeit. Im Januar 1920 von neuem so starke myasthenische Beschwerden, besonders beim Kauen und Sprechen, daß W. völlig erwerbsunfähig wurde. Seit März

1920 erst ambulant, dann stationär in Behandlung des Allerheiligen-hospitals.[1])

Befund: Stark abgemagerter Mann mit ausgesprochener Atrophie der Muskulatur, insbesondere der Gesichtsmuskeln. Erythrasma in der Schamgegend und an der Innenseite beider Oberschenkel. Vitiligo am Rücken.

Sympathicusparese des rechten Auges von wechselnder Stärke.

An den inneren Organen außer dem Herzbefund nichts Abnormes. Isthmus der Thyreoidea fühlbar.

Herzbefund: Herzgrenzen zwei Querfinger einwärts von der rechten Mammillarlinie, ein Querfinger einwärts von der linken Mammillarlinie, II. Rippe. Spitzenstoß in der Herzgrube. Herztätigkeit regelrecht. 1. Ton am deutlichsten rechts vom Sternum.

Röntgenbefund: Das linke Zwerchfell ist infolge pleuritischer Schwartenbildung stark hochgezogen, das Herz infolgedessen nach rechts verlagert, ebenso die Trachea. Aortenschatten deutlich verbreitert. Ob sich hinter den Adhäsionen ein Mediastinaltumor verbirgt, läßt sich nicht entscheiden. Elektrokardiographische Aufnahmen ergeben in allen drei Ableitungen Fehlen der P- und T-Zacke.

Nervensystem: Armsehnenreflexe lebhaft, sonst Reflexe völlig normal. Keine sensiblen Störungen.

Herabsetzung der groben Kraft sämtlicher Muskeln. Ergographische Registrierung zeigt bis auf schnellen Eintritt der Ermüdung (und auffallend schnelle Erholung) nichts Besonderes. Direkte mechanische Muskelerregbarkeit gesteigert; in den Mm. pectorales ausgesprochene idiomuskuläre Wulstbildung. In fast allen Muskeln, besonders in der Gesichts- und Schultermuskulatur typische MyaR. In den befallenen Muskeln z. T. deutliche Heraufsetzung der Reizschwelle für den faradischen Strom.

Laryngologischer Befund: Glottis öffnet sich bei der Respiration nicht zur vollen Atmungsweite (Primärarzt Dr. Goerke). Während des Krankenhausaufenthaltes zeitweise hochgradige Besserung der Erscheinungen. Patient kann z. B. einige Tage laut sprechen, sogar singen, um dann wieder nahezu aphonisch und durch Erstickungsanfälle bedroht zu werden.

Wa-R. in Serum und Liquor negativ. Chemischer und cytologischer Liquorbefund ohne Besonderheiten.

Urin frei von Eiweiß und Zucker.

Das morphologische Blutbild zeigt wechselnd starke Lymphocytose (28—50% bei normalen Gasamtwerten) und Eosinopenie (0—1%); außerdem besteht Hypochromie der Erythrocyten (Färbeindex 0,5—0,6 bei durchschnittlich 5 Millionen Erythrocyten).

---

1) Für die Überlassung des Falles sprechen wir Herrn Prof. O. Foerster unseren ergebensten Dank aus, ebenso Herrn Dr. Goldberg für freundliche Unterstützung.

Blutdruck dauernd auffallend niedrig; Durchschnittswert: 100/65 mm Hg (Riva-Rocci).

Nach dem erhobenen klinischen Befund ließ sich demnach die Diagnose: Myasthenie mit Sicherheit stellen. Andere differentialdiagnostisch in Frage kommende Erkrankungen wie progressive Bulbärparalyse, Pseudobulbärparalyse, Dystrophia musc. waren mit Rücksicht auf die Lokalisation, den auffälligen Wechsel in der Schwere der Erscheinungen usw. leicht auszuschließen.

Der bloße Nachweis der Jolly'schen myasthenischen Reaktion (MyaR) vermag nicht, wie früher angenommen wurde, die Diagnose zu entscheiden, wenn sie auch eine wertvolle Stütze derselben sein kann. Bekanntlich ist die MyaR bei einer ganzen Reihe verschiedenartiger Affektionen beobachtet worden, bei Hirn- und Rückenmarkstumoren, Syringomyelie, Friedreich'scher Krankheit (Kramer), Tetanie und Basedow. Ihr Vorkommen gerade bei diesen Erkrankungen liefert aber einen Hinweis auf die Ätiologie, die jetzt wohl allgemein in einer Störung des endokrinen Systems gesehen wird. Die zuerst von Lewandowsky[1]) in 10 von 30 Fällen nachgewiesene Thymushyperplasie, die Aplasie der Ovarien in einem Fall Curschmanns,[2]) das Schwinden der myasthenischen Erscheinungen intra graviditatem (Goldflam), schließlich das gleichzeitige Auftreten mit anderen sicher endokrinen Erkrankungen (Sklerodermie (Mathias[3]), auch Stoffwechselstörungen usw. [Froböese-Thiele und Leschcziner])[4]) sprechen für die endokrine Genese der Krankheit. Ihr konstitutioneller Charakter wird durch die zuerst von Oppenheim[5]) beschriebene Kombination mit anderen degenerativen Erscheinungen, z. B. Polydaktylie, Mikrognatie, Gaumenspalte, Infantilismen, Ptosis congenita, Anomalien im Zentralnervensystem, Hemiatrophia faciei bewiesen. Zu diesen konstitutionellen Stigmata rechnet Bauer[6]) auch das Zusammentreffen mit Tumoren. Auch der Nachweis der Heredität konnte durch Marinesco[7]) erbracht werden, der My-

1) Handb. d. Neur. II. 210, 1911.
2) Zeitschr. f. d. ges. N. u. Psych. Bd. 7, 1911.
3) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. Orig.-Bd. 63, 1921.
4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 86.
5) Die myasthenische Paralyse, Berlin 1901 und Lehrb. d. Nervenheilkunde, Berlin 1913.
6) Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankh. Berlin 1917.
7) Semaine médicale 1908. S. 421, cit. nach Bauer.

asthenie bei zwei Schwestern beschrieben hat. Diesem Befunde ist ein neuerer von Hase[1]) anzureihen, der Myasthenie in einer Familie mit zahlreichen degenerativen Stigmata teils endokriner, teils „nervöser" Natur fand.

Wie bei allen Erkrankungen endokriner Genese, so hat man versucht, auch für die Myasthenie eine bestimmte endokrine Drüse verantwortlich zu machen, und zwar ist hier vor allem die Epithelkörperchentheorie von Lundborg-Chvostek[2]) zu erwähnen. Biedl und Bauer[3]) fanden aber auch bei Injektion von Pankreasextrakt Auftreten der MyaR. Am nächsten lag es bei der Häufigkeit der Thymus persistens, die Erkrankung mit dieser Anomalie in Zusammenhang zu bringen.[4]) Unterstützt wurde dieser Gedanke durch den Nachweis der Identität der Zellen in den häufig gefundenen Mediastinaltumoren und Muskelinfiltrationen (Weigert) mit Thymuszellen.

Als mechanisches Auslösungsmoment der myasthenischen Erscheinungen kommen diese sicher nicht entzündlichen Muskelinfiltrationen bestimmt ebensowenig in Betracht wie die sekundären degenerativen und regenerativen Muskelprozesse. Mancher klinisch schwer erkrankte Muskel zeigt auch nur geringe histologische Veränderungen; jedenfalls besteht keine Parallele zwischen klinischem und histologischem Befunde. In unserem Falle fanden sich z. B. in dem linken M. trapezius, der klinisch sich als schwer affiziert erwies, histologisch nur vereinzelt typische Zellinfiltrate, überwiegend degenerative Erscheinungen und ihre Folgen.[5]) Auch wechseln die myasthenischen Erscheinungen außerordentlich in ihrer Intensität und können sogar, wie unser Fall zeigt, nach anfänglich schwersten Symptomen bis zur praktischen Heilung verschwinden, so daß man sie als funktionell anzusehen hat.

Das Vorkommen dieser Infiltrate, der Thymushyperplasie, wie auch der MyaR bei anderen endocrinen Störungen (z. B. bei Basedow [Schütz]) machen die Frage notwendig, ob die Myasthenie überhaupt als Krankheit sui generis oder nur als Symptom endo-

1) Berliner klin. Wochenschr. 1921, Nr. 8, S. 176.

2) Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilkunde Bd. 27, S. 217, 1904. Wiener klin. Wochenschr. 1907, 1908, 1914.

3) Innere Sekretion. III. Aufl. 1916 u. l. c.

4) Von besonderer Bedeutung ist in dieser Hinsicht ein durch Schuhmacher und Roth beschriebener Fall von Myasthenie und Basedow, der nach Thymectomie in „Heilung" überging (Mitt. Grenzgeb. 1912, S. 746).

5) Herrn Priv.-Dozent Dr. Mathias sei auch an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung bei der Durchsicht der Präparate bestens gedankt.

criner Störung zu betrachten ist. Diese Frage ist dahin zu beantworten, daß es ohne Zweifel die Krankheitsform einer essentiellen Myasthenie auf der Basis einer ganz bestimmten Störung der funktionellen Korrelation endocriner Drüsen gibt, die nach initialer Latenz (Curschmann)[1]) in den dreißiger bis vierziger Jahren aufzutreten pflegt. Inwieweit zur Auslösung der klinischen Symptome noch eine besondere exogene Noxe notwendig ist, ist vorläufig nicht zu entscheiden.

Auch unser Patient zeigte Erscheinungen, die auf endocrine Störungen schließen lassen: Neben der myasthenischen Ermüdung Adynamie, niedrigen Blutdruck, Lymphocytose, sexuelle Störungen im Sinne langdauernden temporären Erlöschens der Libido. Eine pharmakologische Prüfung des vegetativen Nervensystems konnte mit Rücksicht auf den schlechten Zustand des Patienten nur mit Adrenalin vorgenommen werden: Der Blutdruck stieg nach intramuskulärer Injektion von 1 mg Suprarenin. hydrochloric. Merck innerhalb von 5 Minuten von 100 auf 145 mm Hg., die Pulsfrequenz nach 5 Minuten von 96 auf 108. Glykosurie trat nicht auf, ebenso kein Tremor, nur kurz dauerndes Kältegefühl und Palpitatio cordis. Das Blut zeigte folgende Veränderungen: A. inj. 6000 Leukocyten, davon 44 % Neutrophile, 1 % Eosinophile, 5 % große Mononucleäre, 50 % Lymphocyten. 5 Minuten post inj. 7000 Leukocyten, davon 24 % Neutrophile, 1 % große Mononucleäre, 75 % Lymphocyten. 15 Minuten post inj. 8000 Leukocyten, davon 38 % Neutrophile, 1 % Mastzellen, 61 % Lymphocyten. Wiederholte Injektionen von Adrenalin, das als therapeutisches Mittel bei Myasthenie empfohlen worden ist, riefen eine deutliche Verschlechterung des Zustandes und eine eigentümliche Steifigkeit in den Fingern hervor, die der Patient mitunter auch spontan, besonders bei kühler Temperatur, beobachtet haben will.

Um die Frage nach dem Entstehungsort der myasthenischen Ermüdung ihrer Lösung näher zu bringen, untersuchten wir die Muskelaktionsströme in ähnlicher Weise, wie dies bereits F. Herzog[2]) getan hat. Nach diesem Autor ist die Ermüdung des myasthenischen Muskels prinzipiell von der des normalen verschieden.

Leitet man die Ströme eines gesunden unermüdeten Muskels während starker willkürlicher Kontraktionen zum Saitengalvanometer ab, so erhält man eine Kurve von etwa 40—50 diaphasischen

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 85, 1905.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 123, 1917.

Schwankungen, jede unmittelbar der vorhergehenden folgend. Anders, wenn der Muskel ermüdet ist. Die Zahl der einzelnen Schwingungen sinkt dann auf 20—30 pro Sekunde ab, während ihre Amplitude zunächst noch relativ hoch bleibt, um erst bei weiterem Fortschreiten der Ermüdung ebenfalls kleiner zu werden. Da aber die Dauer jeder Schwingung ungefähr konstant bleibt (ca. $^1/_{50}$ Sekunde), so treten zwischen ihnen Pausen wechselnder Größe in der Kurve auf, in denen die Saite in Ruhe verharrt. Zugleich superponieren sich den größeren Zacken kleine Nebenzacken. Dies wurde zuerst von Piper[1]) gefunden und später von Gregor und Schilder[2]) bestätigt und näher ausgeführt.

Demgegenüber ist das Elektromyogramm des myasthenischen Muskels nach Herzog dadurch charakterisiert, daß der Eintritt der Ermüdung sich nur in einer Abnahme der Amplitude der Schwingungen verrät, ohne daß ihre Zahl pro Sekunde sich ändert. Es gleicht dadurch der Kurve, die man erhält, wenn ein Gesunder seine unermüdeten Muskeln nur schwach innerviert.

Da nun nach Piper jede diphasische Schwankung einem Innervationsimpuls entspricht, so geht die Ermüdung des Normalen mit einer Verringerung der Impulse einher. Das Nervensystem ist also am Zustandekommen der Ermüdung wesentlich beteiligt. Beim myasthenischen Muskel dagegen nimmt die Zahl der Impulse nicht ab.

Das Kleinerwerden der Amplituden könnte nun zwei Ursachen haben. Entweder wird die Stärke der Innervationsstöße geringer. Das erscheint durchaus möglich, da wir ja wissen, daß Intensität der Nervenerregung und Aktionsstromamplitude des zugehörigen Muskels innerhalb gewisser Grenzen parallel gehen. Denkbar wäre aber auch, daß der Muskel durch die Ermüdung derart verändert wird, daß er trotz gleichbleibender Stärke der Nervenimpulse nur mit einem schwächeren Aktionsstrom zu reagieren vermag. In diesem Falle käme die Ermüdung also im Muskel selbst zustande. Letzteres hält Herzog für das Wahrscheinlichere.

Wir benutzten bei unseren Untersuchungen das Saitengalvanometer der Firma Huth-Berlin. Die Saite von 3 μ Dicke wurde in der Regel stark gespannt, um den Ablauf der Aktionsströme möglichst getreu wiederzugeben. Zur Ableitung dienten unpolarisier-

1) Elektrophysiologie menschlicher Muskeln. Berlin, Springer 1912.

2) Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psych. 1913, Bd. 14, S. 359 und Bd. 15, S. 604.

bare mit Zinksulfat gefüllte Trichterelektroden nach Piper. Zwischen Haut und Elektrode kamen einige Lagen mit physiologischer Kochsalzlösung getränkten Mulls zu liegen.

Zur Prüfung der Willküraktion wurden die Elektroden im Abstand von etwa 10 cm auf den oberen Teil des linken M. trapezius, in dem die histologische Untersuchung bereits die typischen myasthenischen Veränderungen und die elektrische Prüfung ausgesprochene myasthenische Reaktion nachgewiesen hatten, aufgesetzt und dort während der Dauer der Aufnahme von einem Gehilfen festgehalten.

Wurde nun eine Kurve aufgenommen, nachdem der Kranke in ausgeruhtem Zustande eben begonnen hatte, in der Hand des horizontal ausgestreckten linken Armes ein Gewicht von 0,5 kg zu halten, so erhielten wir ein Bild, das sich in nichts von dem des Gesunden unterschied. Im Mittel folgten 50—55 Schwingungen pro Sekunde aufeinander (Fig. 1).

Aber schon wenige Augenblicke weiteren Haltens des Gewichtes genügten, um das Aussehen der Kurve erheblich zu verändern. Die Amplitude der Schwingungen nahm deutlich ab, ihre Zahl jedoch blieb unverändert. Zwischen den einzelnen Zacken der Kurve entstanden keine Intervalle. Die nächste Aufnahme (Fig. 2), die der zweiten mit kurzer Pause folgt, zeigt die gleichen Merkmale noch ausgeprägter. Immer noch bleibt die Zahl der Schwankungen auf ca. 55 pro Sekunde.

Schließlich ist die Ermüdung so hochgradig geworden, daß der Kranke das Gewicht nur noch mit größter Anstrengung zu halten vermag. In diesem Zustande zeigt die Aufnahme äußerst kleine, gerade noch erkennbare Zacken, deren Frequenz nun auch erheblich geringer ist. Doch darf hieraus keineswegs gefolgert werden, daß bei diesem Grade der Ermüdung die Zahl der Innervationsimpulse abgenommen habe, denn da die Größe der einzelnen Amplituden niemals völlig übereinstimmt, so könnten einzelne Schwankungen bereits so schwach geworden sein, daß sie die Saite des Galvanometers nicht mehr zur Ablenkung bringen können und sich damit der Erkennung entziehen.

Unsere Kurven sind somit eine völlige Bestätigung der Befunde Herzogs. Die durch willkürliche Kontraktionen herbeigeführte Ermüdung des myasthenischen Muskels ist tatsächlich von der des gesunden durchaus verschieden. Ob sie aber infolge einer funktionellen Abartung des Muskels entsteht oder infolge einer veränderten Innervationsweise seitens der nervösen Zentral-

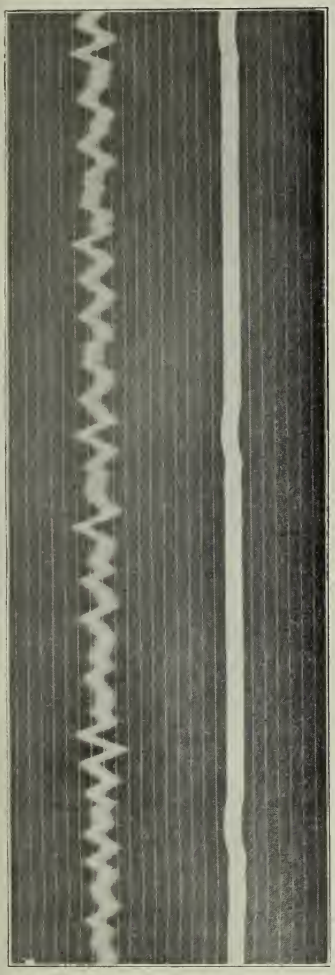


Fig. 1. Aktionsströme des unermüdeten linken M. trapezius bei willkürlicher Kontraktion. Fadenspannung 15 mm pro 0,5 MV. Zeit 1/5 Sek.

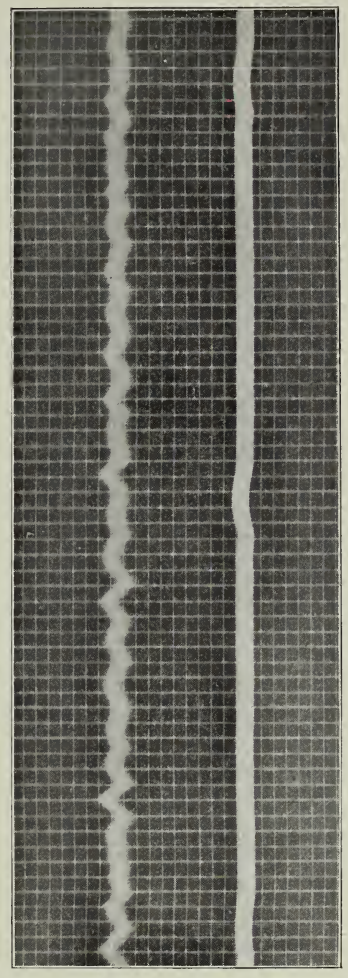


Fig. 2. Aktionsströme des l. M. trapezius nach Ermüdung durch willkürliche Kontraktion. Fadenspannung 15 mm pro 0,5 MV. Zeit 1/5 Sek.

organe, das zu entscheiden ist vorderhand noch unmöglich. Der einzig exakte Weg wäre die gleichzeitige Verzeichnung der Aktionsströme von Nerv und Muskel. Es wäre dann zu erwarten, daß bei Lokalisation des krankhaften Prozesses im Muskel die Nervenaktionsströme während willkürlicher Innervation noch zu einer Zeit an Frequenz und Amplitudengröße unverändert blieben, in der der Muskel schon eine deutliche Abnahme seiner Amplituden erkennen läßt. Leider ist jedoch dieser Weg beim Menschen nicht ohne weiteres gangbar, da die Ableitung der sehr schwachen

Nervenaktionsströme aus technischen Gründen bisher nur an freigelegten Nerven gelingt.

Nun scheinen aber die Erfahrungen über das Verhalten des myasthenischen Muskels bei faradischer Reizung seines Nerven sehr für die Erkrankung des Muskels selbst zu sprechen. Verzeichnet man nämlich die Aktionsströme der Unterarmbeuger, während der N. medianus mit faradischem Strom mittlerer Stärke gereizt wird, so findet man, daß jedem Öffnungsschlag eine Schwankung normaler Form, Dauer und Höhe [1]) entspricht (Fig. 3).

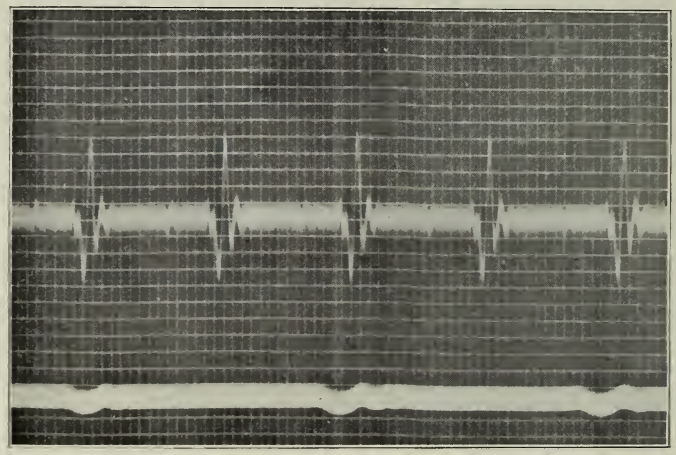


Fig. 3. Aktionsströme der Unterarmbeuger im Beginn der faradischen Reizung des N. medianus. Unmittelbar vor der großen Schwankung die kleine Einbruchszacke des Öffnungsschlages, weiter vorher die des Schließungsschlages. Fadenspannung 10 mm pro 0,5 MV. Zeit $^1/_5$ Sek.

Wird dann die Reizung mehrere Minuten hindurch fortgesetzt, so nimmt mit dem Eintritt der myasthenischen Reaktion auch die Amplitude der Aktionsströme zusehends ab. So erhielten wir z. B. die Kurve Fig. 4, indem die Reizung des Medianus mit gleichbleibender Reizstärke 6 Minuten bei einer Frequenz von ca. 10 Öffnungen pro Sekunde fortgesetzt wurde. Ganz entsprechende Resultate erhielt Herzog bei Reizung des N. ulnaris und Ableitung vom M. flexor carpi ulnaris sowie vom Hypothenar.

Ein derartiges Verhalten des Muskels scheint nun zunächst keine andere Deutung zuzulassen, als daß bei fortgesetzter Reizung

1) Daß der großen diphasischen Schwankung eine zweite kleinere folgt (Fig. 3), ist nicht als pathologisch zu betrachten, da es abhängig von der Lage der Elektroden auch beim Gesunden gesehen wird.

dieselbe Nervenerregung nicht mehr mit der gleichen Intensität des Kontraktionsprozesses beantwortet werden kann, daß also der Muskel selbst für den Eintritt der Ermüdung verantwortlich zu machen ist.

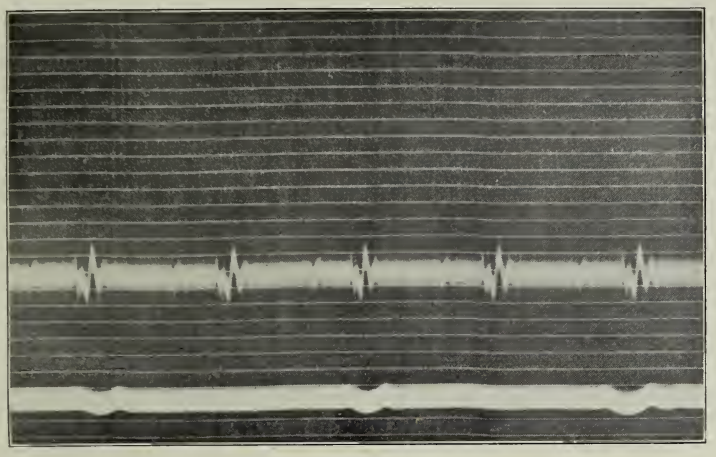


Fig. 4. Derselbe Versuch wie Fig. 3. Aktionsströme der Unterarmbeuger nach 6 Min. langer faradischer Reizung des N. medianus. Einbruchszacken des Reizstromes wie in Fig. 3. Fadenspannung 10 mm pro 0,5 MV. Zeit $^1/_5$ Sek.

Ein solcher Schluß enthält jedoch eine Voraussetzung, die keineswegs erfüllt zu sein braucht, die nämlich, daß hier ebenso wie beim Gesunden der gleichen Stärke des Reizes stets auch die gleiche Stärke der Nervenerregung entspricht. Denn einmal könnte die Leitfähigkeit des ganzen Nerven ermüden. Zweitens aber ist bekannt, daß es im Experiment leicht gelingt, einen markhaltigen Nerven durch gewisse Eingriffe (Narkose, O_2-Mangel) lokal so zu verändern, daß die geschädigte Strecke eine Erregung nur mit Dekrement leitet. Im Hinblick hierauf wäre also zu erwägen, ob nicht im Nerven des Myastheniekranken auf den elektrischen Reiz hin an der Reizstelle ein Dekrement auftritt und somit der Muskel trotz gleichbleibender Stärke des Reizstromes umso schwächere Erregungen empfängt, je länger die Reizung fortgesetzt wird.

Aus dieser Überlegung geht hervor, daß auch die Untersuchung des Muskels bei Reizung des peripheren Nerven keinen bindenden Schluß auf den Entstehungsort der krankhaften Ermüdung gestattet. Es ergibt sich daher die Frage, ob etwa die zentral-nervösen Funktionen eine Abweichung von der Norm erkennen lassen.

Um hierüber Aufschluß zu erhalten, bestimmte Herzog die Latenzzeit des Patellarreflexes nach der Methode von Paul Hoffmann[1]) und fand einen normalen Wert (0,02 Sek.). Er schließt hieraus wohl mit Recht, daß die Geschwindigkeit der Erregungsleitung im Nerven keine pathologische Veränderung aufweist. Da zudem der Rhythmus der zentralen Erregungen, wie er in der Aktionsstromkurve des willkürlich innervierten Muskels zum Ausdruck kommt, den Typus des gesunden Muskels zeigte, so konnte er nichts Abnormes in der Funktion des Zentralnervensystems finden und sieht hierin ein weiteres Argument für seine Annahme, daß der Ursprung der krankhaften Ermüdbarkeit im Muskel selbst zu suchen sei.

Offenbar vermag aber die Konstatierung einer normalen Reflexlatenzzeit kaum etwas über die Funktionstüchtigkeit der Zentralorgane auszusagen, da es ja hier vor allem darauf ankommt festzustellen, wie sich die Funktion unter dem Einflusse ihrer Beanspruchung ändert. Wir gingen deshalb bei unseren Versuchen in der Weise vor, daß wir die Latenzzeit des Achillesreflexes unseres Kranken nach der Methode des einen von uns (Schäffer)[2]) bestimmten, hierauf während ca. $^1/_2$ Stunde den Reflex sehr häufig auslösten und dann wiederum eine Latenzzeitbestimmung vornahmen. Doch konnte zwischen beiden Messungen keine Differenz ermittelt werden. Sie ergaben übereinstimmend 0,039 Sekunden und hielten sich somit an der oberen Grenze der Norm, wenn wir die Werte von F. A. Hoffmann[3]) zum Vergleich heranziehen.

Zur Beurteilung ist zu bedenken, daß dieses Resultat möglicherweise durch zwei entgegengesetzt wirkende Faktoren beeinflußt wird. Einmal müßte eine etwa vorhandene pathologische Ermüdbarkeit des Reflexes die Latenzzeit verlängern, andererseits würde sich der Einfluß der Bahnung, ähnlich wie dies vom Rückenmarksreflex des Frosches[4]) bekannt ist, in einer Verkürzung der Latenzzeit äußern. Beide Faktoren könnten sich gegenseitig aufheben und der Einfluß der Ermüdung dadurch der Beobachtung entzogen werden.

Wir halten uns demnach keineswegs für berechtigt, eine funktionelle Störung des Zentralnervensystems bei der Myasthenie auszuschließen.

1) Arch. f. Phys. 1910, S. 236.
2) Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. (im Erscheinen).
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 126, 1918, S. 318.
4) Vészi, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1918, Bd. 18, S. 58.

Andererseits ist zuzugeben, daß die bemerkenswerten Beobachtungen, die Herzog an den zeitweilig starren Muskeln seines Patienten machen konnte, durchaus für eine Erkrankung des Muskels selbst sprechen. Während die Starre in der Muskulatur des Kleinfingerballens bestand, traten nach kurzdauernder faradischer Reizung des N. ulnaris auf einen Induktionsschlag hin mehrfache Zuckungen von beträchtlicher Höhe auf und gleichzeitig zeigte die Kurve des Aktionsstromes nach der anfänglichen diphasischen Schwankung mehrere große wellenförmige Schwankungen. Ein solches Verhalten ist durch eine Störung des Nerven nicht zu erklären und weist auf eine Anomalie des Muskels.

Es muß jedoch dahingestellt bleiben, wieweit man berechtigt ist, derartige tonische Zustände dem Bilde der echten Myasthenie zuzusprechen und die für den Einzelfall gültigen Ergebnisse zu verallgemeinern. Das Auftreten mehrfacher Kontraktionen auf einen Reiz erinnert wohl am ehesten an die von Rautenberg[1]) ebenfalls bei Myasthenie beschriebene Myautonomie. Doch betont schon Rautenberg, daß ihr Vorkommen bei diesem Leiden keineswegs konstant ist und sie auch bei anderen Muskelleiden angetroffen wird. Bei unserem Kranken waren spontane tonische Kontraktionen zur Zeit der Untersuchung auch nicht andeutungsweise zu beobachten. Doch sei hier an die in der Krankengeschichte erwähnten Angaben des Patienten über früher aufgetretene derartige Zustände erinnert. Wir suchten daher festzustellen, ob sich etwa eine latente Disposition in dieser Richtung nachweisen ließe.

Als Weg hierzu wählten wir die Auslösung der kürzlich durch einen von uns (Schäffer) näher studierten sog. Tiegel'schen Kontraktur.[2]) Der Unterarm wurde in der Armstütze des Mossoschen Ergographen befestigt und die Beugemuskulatur rhythmisch intermittierend mit kurzen faradischen Strömen bipolar gereizt, während der Kranke mit seinem Mittelfinger gleichzeitig im Tempo der Reizung ein Gewicht von 0,5 kg hob und senkte. Die Bewegungen des Fingers wurden auf einem Kymographion verzeichnet. Bezüglich der technischen Einzelheiten muß auf die ausführliche Publikation a. a. O. verwiesen werden. Tritt unter dem Einfluß der Kombination von Willkürimpuls und elektrischer

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 93, 1908, S. 388.

2) Pflüger's Arch. 1920, Bd. 185, S. 42 und Berliner klin. Wochenschr. 1920, Nr. 31, S. 728.

Reizung die Kontraktur ein, so zeigt die erhaltene Kurve, daß der Muskel auch in der Pause zwischen je zwei Reizen anhaltend kontrahiert bleibt. Bei geeigneten Individuen ist die Kontraktur unter diesen Bedingungen schon mit schwachen faradischen und galvanischen Strömen zu erzielen. Auch bei unserem Kranken trat sie ein, bedurfte jedoch der Anwendung relativ starken faradischen Stromes (R—A 40 mm). Von einer besonderen Disposition zur Kontraktur kann also bei ihm nicht gesprochen werden.

Das Ergebnis unserer Untersuchungen wäre folgendermaßen zusammenzufassen: Bei einem Kranken, der das voll ausgeprägte Bild der Myasthenie bot, zeigte die Prüfung der Aktionsströme mittels des Saitengalvanometers den eigenartigen Ermüdungstyp der myasthenischen Muskeln und bestätigte damit die Ergebnisse von Fr. Herzog. Es bleibt nämlich die Zahl der diphasischen Schwankungen und damit der Rhythmus der Innervationsimpulse unverändert, nur die Größe der Amplituden nimmt mit fortschreitender Ermüdung immer mehr ab. Bei Reizung des Nerven antwortet der zugehörige Muskel auf jeden Induktionsschlag mit einer diphasischen Schwankung. Bei fortgesetzter faradischer Reizung wird die Amplitude trotz gleichbleibender Stärke des Reizstromes kleiner. In Übereinstimmung mit Herzog fanden wir die Latenzzeit eines Sehnenreflexes normal. Sie betrug für den Achillesreflex 0,039 Sek. und nahm auch durch vielfach wiederholte Auslösung des Reflexes nicht nachweisbar ab. Trotzdem eine Reihe von Tatsachen auf den Muskel als Hauptsitz der Erkrankung hinweisen, darf doch eine Mitbeteiligung des Zentralnervensystems am Zustandekommen der myasthenischen Ermüdung keineswegs ausgeschlossen werden. Die größte Wahrscheinlichkeit besitzt zurzeit die Annahme, daß die gleiche innersekretorische Störung koordiniert eine Funktionsschwäche des nervösen Zentralorgans wie der Muskeln bedingt.

Eine Lösung der Frage nach dem Sitz der myasthenischen Ermüdung ist vielleicht von der gleichzeitigen Registrierung der Aktionsströme von Nerv und Muskel zu erwarten.

Aus der medizin. Klinik in Heidelberg.

Beobachtungen über Ulcus ventriculi.

Von

Dr. **Marie Clauss.**

Wir versuchten, uns durch eingehende seelische und körperliche Untersuchung von 100 Kranken mit chronischen Magengeschwüren (29 Frauen, 71 Männern) ein Urteil zu verschaffen, ob und wie weit nervöse Momente im weitesten Sinne des Wortes bei solchen Kranken in Betracht kommen oder eine Rolle spielen. Das „vegetative" Nervensystem haben wir mit den alten Methoden untersucht, weil sie uns immer noch sicherer zu sein scheinen, als die zurzeit in der Klinik üblichen pharmakologischen Prüfungen. Wir wählten nur solche Kranke, bei denen die Diagnose sicher war. 37 hat Herr Prof. Enderlen operiert, 22 hatten Blutungen, 41 zeigten einen ganz unzweideutigen, von Herrn Dr. Holthusen erhobenen Röntgenbefund.

Bei einer Gruppe dieser Kranken (45), bestand von Jugend an allgemeine körperliche Schwächlichkeit. Die Frauen dieser Gruppe sind alle erst spät entwickelt, zwischen dem 18. und 21. Lebensjahr. Allgemein nervöse Symptome waren bei fast allen zu finden, aber nicht bei allen. Ein großer Teil dieser Kranken gab an, daß bei Aufregungen sich die Beschwerden verschlimmerten, und daß sie im ganzen viel leichter erregbar wären, wenn der Magen Störungen machte. Hier beeinflußten sich also die beiden Erscheinungen sicher gegenseitig: Verstärkung der allgemein nervösen Erscheinungen stört den Magen und Vermehrung der Dyspepsie beeinträchtigt das Allgemeinbefinden. Einzelne nervöse Symptome haben sich bei manchen dieser Kranken, deren allgemein nervöse und deren seeliche Verhältnisse sonst normal waren, erst im Verlauf der Krankheit entwickelt. Das ergab nicht allein die Anamnese, sondern auch die fortlaufende klinische Beobachtung

Hier ist der natürliche Schluß die althergebrachte Annahme, daß die Kranken nervös geworden sind. Zwei Frauen, die im Krieg starke körperliche Anstrengungen verbunden mit schweren Sorgen hatten, wurden dabei reizbar, schlaflos, bekamen Magenbeschwerden (eben die Erscheinungen des Ulcus ventriculi) und boten das Bild außerordentlicher Ermüdung. Zwei Kranke dieser Gruppe waren zwar schwächlich, zeigten aber keine Spur von psychisch nervösen Symptomen. 7 Kranke von den 45 waren ausgesprochen geistig minderwertig, 4 imbecill, 2 zeigten schwere Hysterie, 1 Epilepsie.

Alle Kranken, die psychisch erregbar waren, zeigten leichte Veränderungen des „vegetativen" Nervensystems: Dermographismus, respiratorische Arhythmie, Wechsel zwischen Durchfall und Verstopfung. Bei einem Kranken traten die Schmerzen anfallsweise auf, unabhängig von der Nahrung, und besserten sich immer schnell auf Atropin. Während der Schmerzanfälle war der Magen als harter Tumor zu fühlen. Radiologisch war die peristolische Tonuserhöhung leider nicht zu Gesicht zu bringen. Bei der Operation fand sich ein kleines Geschwür am Pylorus.

Zur zweiten Gruppe (37 Kranke) gehören gesunde, kräftige Leute, hauptsächlich Männer (34 von 37). Die Magenbeschwerden setzten meist (mit 8 Ausnahmen) erst nach dem 40. Jahre ein, bis dahin waren die Leute ganz gesund. Bei einem Teil von ihnen traten die Beschwerden während des Feldzuges auf, alle hatten sehr stark geraucht, einzelne waren Säufer. Allgemein und „lokal" nervöse Symptome fehlen hier fast völlig. Die Kranken, die 50 Jahre oder älter waren, hatten zum großen Teil deutliche arterielle Veränderungen, 4 mit Hypertonie. Eine ausgesprochene Nephritis war bei keinem vorhanden. Die meisten der älteren Kranken waren zahnlos oder hatten sehr schlechte Zähne.

Zwischen diesen beiden Gruppen stehen Kranke (18), die sich in keine zwanglos einreihen lassen. Zunächst kräftige Leute, bei denen jede nervöse Erscheinung fehlt, deren Magenbeschwerden aber bis in die frühe Jugend zurückreichen. Sie gehören dem Wesen nach zu der oben genannten zweiten Gruppe. 5 von ihnen hatten früher Gelenkrheumatismus gehabt. Weiter sahen wir schwächliche nervös reizbare Menschen, namentlich Frauen, mit allen Zeichen minderwertiger körperlicher Ausbildung, die erst nach dem 40. Jahre unter den Erscheinungen des Magengeschwürs erkrankt sind. Bei 5 von ihnen fällt der Beginn der Magenbeschwerden mit dem Anfang der Menopause zusammen.

Sichere Anhaltspunkte für eine frühere Erkrankung oder eine

Operation im Sinne Rössles fehlen fast ganz. Zweimal geht Ruhr, einmal eine leichte Enteritis den Magenbeschwerden unmittelbar voran. 7 Kranke hatten früher ein- oder mehrmals Gelenkrheumatismus gehabt; bei dreien waren Herzklappenfehler vorhanden. Blinddarmentzündung kommt in 5 Fällen in der Anamnese vor, zweimal mit Operation. Alle 5 Kranke hatten ausgiebige Magenblutungen. Einer wurde operiert (Gastronterostomie), und dabei ein Ulcus am Pylorus gefunden. Eine sehr rüstige Bauersfrau hatte 3mal, unmittelbar nach 3 Geburten, starkes Blutbrechen verbunden mit drückenden Schmerzen in der Magengegend gehabt. Sie kam jetzt, 20 Jahre nach der letzten Blutung, mit erneuten, sehr heftigen Schmerzen und Erbrechen. Bei der Röntgendurchleuchtung fand sich ein Sanduhrmagen mit sehr enger Verbindung zwischen beiden Abschnitten und Nischenbildung am oberen Teil. Einmal ist, $^1/_2$ Jahr, ehe die ersten Beschwerden auftraten, ein Tonsillarabsceß eingeschnitten worden. Der Kranke war ein schwächlicher, nervöser Mensch, 20 Jahre alt, als er die ersten Schmerzen bekam. Nach dem Röntgenbild handelte es sich bei ihm um ein Ulcus duodeni. Bei einem Kranken kann die Entstehung des Ulcus mit einem Trauma, das die Magengegend traf, in Zusammenhang gebracht werden. Unmittelbar auf den Unfall folgten Blutbrechen und Schmerzen. 7 Jahre später wurde er operiert, und dabei fand sich ein Ulcus callosum an der kleinen Kurvatur.

In ungefähr der Hälfte aller Fälle fand sich im Röntgenbild eine ganz ausgesprochene Gastroptosis, und zwar bei Kranken der 1. und der 2. Gruppe.

Die Säurewerte waren bei den meisten Kranken normal oder wenig erhöht (15—35 freie HCl, 30—70 Ges.-Acid., Indikatoren Diamidoazobenzol und Phenolphthalein), nur bei 9 Kranken bestand eine ausgesprochene Hyperacidität; davon gehörten 6, und zwar mit den höheren Säurewerten, zur 2. Gruppe. Das mag wohl daher kommen, daß diese Kranken meist frisch erkrankt in die Klinik kamen, während zur 1. Gruppe viele der alten chronischen Fälle gehörten. 4 Kranke hatten geringe Säurewerte, davon einer, bei dem 2 Jahre vorher ein perforierendes Ulcus vernäht worden war, ein Salzsäuredefizit.

Bei den meisten Kranken beider Gruppen traten die Schmerzen in der typischen Weise bald nach dem Essen auf, aber bei einigen, hauptsächlich der 1. Gruppe, kamen sie auch ganz unabhängig von der Nahrung entweder nach Aufregungen und Anstrengungen oder

ohne erkennbare Ursache. Eine Kranke der 2. Gruppe war bei vollem Wohlbefinden von einer Blutung überrascht worden. Bei allen, die schon jahrelang krank waren, wechselten die Zeiten der Magenstörungen mit Zeiten völligen Wohlbefindens; ein Kranker der 1. Gruppe war seit 20 Jahren im Sommer immer krank, im Winter gesund.

Nach den vorliegenden Beobachtungen kann man zusammenfassend sagen, daß bei einem Teil der Kranken eine neurogene Entstehung des Ulcus im Sinne v. Bergmann's möglich ist. Bei den anderen aber, und dazu gehören vor allem die in späterem Alter Erkrankten und mehr Männer als Frauen, kommen nervöse Momente nicht in Betracht. Viele von diesen sind Arteriosklerotiker, und bei ihnen mögen Gefäßveränderungen für die Entstehung des Geschwüres eine Rolle spielen. Als zweite Krankheit könnte es nach Rössle in den Fällen angesehen werden, in denen Polyarthritis rheumatica vorangegangen ist. Vielleicht dürfen wir nochmals betonen, daß von den 7 Kranken mit Polyarthritis rheumatica 5 ihren Krankheitserscheinungen nach weder in die 1. noch in die 2. Gruppe paßten. Ganz sicher erscheint es unmöglich, auch nach den Beobachtungen hier, eine einheitliche Genese des Ulcus ventriculi anzunehmen.

Wir führen 4 Krankengeschichten als Beispiele an, drei für die beiden Hauptgruppen und eine für Kranke, die nicht einzureihen sind.

I. W. Sch., 25 Jahre alt, Laborant, hatte vor 10 Jahren zum erstenmal Magenbeschwerden, die 1 Jahr dauerten und nach Gebrauch von Karlsbader Salz verschwanden. Während des Krieges war er als Zivilgefangener in Rußland. In dieser Zeit bekam er wieder Schmerzen in der Magengegend, unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Die Schmerzen kamen diesmal anfallsweise und hielten jedesmal ungefähr 10 Minuten an. Dazwischen war er wochenlang frei von Beschwerden. Sch. war ein großer schlanker Mann in geringem Ernährungszustand und mit wechselnder Gesichtsfarbe. Die Haltung war gebückt. Seelisch war er leicht erregbar; er schlief schlecht, klagte über viel Herzklopfen und lebte immer in Angst vor neuen Schmerzanfällen, die täglich ein oder mehrere Male auftraten. Während dieser Anfälle war der Magen als harter Tumor fühlbar. Bei der Röntgendurchleuchtung, die in schmerzfreier Zeit gemacht wurde, war keine gesteigerte Peristaltik zu sehen. Der Stuhl war meist verstopft, dazwischen hatte er leichte Durchfälle, Blut war nie darin nachzuweisen. Die Säurewerte des Mageninhalts nach Probefrühstück waren wenig erhöht (fr. HCl 47, Ges. Acid. 74). Bei der Operation (Gastroenterostomie) fand sich ein kleines Ulcus am Pylorus. 6 Monate nach der Operation kam er wieder, hatte wieder Schmerzanfälle, die unterhalb des Sternums ansetzten und in den linken Arm ausstrahlten. Er sah

ehr blaß aus und hatte Blut im Stuhl. Die Schmerzen besserten sich asch auf Atropin.

II. A. B., 42 Jahre alt, Landwirt, gab an, nie kräftig gewesen zu ein. Er hatte nicht aktiv gedient, war auch nicht im Krieg gewesen. Seit 20 Jahren hatte er nach dem Essen Schmerzen und Druckgefühl m Magen, die in den letzten Jahren heftiger und anhaltender geworden varen. Seit einigen Monaten waren sie so schlimm, daß er nach jeder Mahlzeit den Finger in den Hals steckte, um zu erbrechen, und sich dadurch Erleichterung zu schaffen.

B. war klein, blaß und sehr abgemagert. Die Haut war welk und rocken. Seelisch war er, trotz seines quälenden Zustandes, ganz im Gleichgewicht. Von nervösen Erscheinungen war nichts bei ihm zu inden. Unterhalb des Nabels war der Magen als harter, glatter Tumor u fühlen; nach dem Betasten traten peristaltische Wellen auf. Der Stuhl war frei von Blut. Morgens nüchtern war noch fast alle Nahrung om Abend vorher im Magen. Bei der Röntgendurchleuchtung fand sich in Sanduhrmagen mit Nischenbildung an der kleinen Kurvatur. Nach 5 Stunden war der Brei noch zum großen Teil im unteren Magenabschnitt. Der Magen wurde oberhalb der Stenose reseziert. Ein Jahr später war B. ganz frei von Beschwerden, sah wohl aus und konnte seine Arbeit gut verrichten.

III. J. T., 59 Jahre alt, Bahnarbeiter, litt seit 1915 an Obstipation, vorher war er immer gesund gewesen. 1919 war er zum erstenmal in der Klinik wegen Schmerzen am Magen, die nach dem Essen auftraten. Damals fand sich im Röntgenbild eine Nische an der kleinen Kurvatur. Der Kranke war ein sehr starker Raucher, hatte auch Tabak gekaut; getrunken hat er wenig. Am 7. August 1920 bekam er plötzlich Erbrechen und sehr heftige Magenschmerzen, die noch anhielten, als er 2 Tage später in die Klinik kam. Er war groß, kräftig gebaut, der Ernährungszustand war schlecht. Im Stuhl war die Guajakprobe dauernd positiv. Die Säurewerte nach Probefrühstück waren 30 fr. HCl, 46 Ges.-Acid. Bei der Operation, Querresektion, wurden multiple Ulcera gefunden. Nach der Operation ausgezeichnetes Befinden.

IV. Ph. R., 45 Jahre, Arbeiter, hatte im 10., 18. und 31. Jahr Gelenkrheumatismus gehabt. Seit dem 32. Jahr hatte er häufig Magenbeschwerden, die $^1/_2$ Stunde nach dem Essen begannen, hauptsächlich nach sauren Speisen, zuweilen auch nach Aufregungen. Der Stuhl war immer etwas angehalten. R. kam in die Klinik, nachdem er von Ludwigshafen wegen seiner Führerschaft beim Generalstreik hatte fliehen müssen. In dieser Zeit großer seelischer Erregungen hatten sich seine Beschwerden sehr verschlimmert. Er war ein großer, kräftiger Mensch in gutem Ernährungszustand, nicht eigentlich nervös, aber leidenschaftlich und undiszipliniert. Am Herzen fand sich eine „kompensierte" Aorteninsufficienz. Der Stuhl enthielt Blut. Die Säurewerte waren normal. Das Röntgenbild zeigte eine Nische in der Mitte des absteigenden Astes der kleinen Kurvatur. Nach der Operation (Querresektion) wurde er völlig gesund.

Aus der I. medizin. Klinik der deutschen Universität in Prag
(Vorstand: Prof. R. Schmidt).

Beobachtungen über paroxysmale Kältehämoglobinurie und Kälteikterus.

Von

Dr. **Paul Kaznelson,**
Assistent.

(Mit 3 Kurven.)

Die folgenden Mitteilungen berichten über Untersuchungen, die an zwei Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie nach drei verschiedenen Richtungen hin gemacht wurden:

1. über die näheren Beziehungen der intravaskulären Hämolyse zur Entstehung von Hyperbilirubinämie und Ikterus,
2. über die quantitativen Verhältnisse des Donath-Landsteiner'schen Hämolysins und
3. über die therapeutische Beeinflußbarkeit der Anfälle von Hämoglobinurie mittels hypertonischer Salzlösungen nach Bondy und Strisower.

Fall I. Anna M., 37 Jahre alt, hat seit Oktober 1920 typische Anfälle von Hämoglobinurie, die schon durch geringe Einwirkungen von Kälte ausgelöst werden. Ihr Gatte soll eine Geschlechtskrankheit gehabt haben; sie selbst war bisher nie krank. Die klinische Untersuchung der Patientin ergibt keine pathologischen Veränderungen.

Durch ein kaltes Fußbad von auch nur 3 Minuten Dauer gelingt es regelmäßig, einen starken Anfall auszulösen: er beginnt mit Kreuzschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfrost; es kommt zu Fieber bis über 39°; $^1/_4$ Stunde nach dem Bade tritt bereits Hb im Harn auf, nach $2^1/_4$ Stunden wird auch Methb ausgeschieden. Die Dauer der Hämoglobinurie ist je nach der Kälteeinwirkung kürzer oder länger.

Nachdem die später in Abschnitt III beschriebenen therapeutischen Versuche keinen deutlichen Effekt hatten, wird eine Neosalvarsankur eingeleitet, deren Beendigung sich Patientin jedoch entzieht.

Fall II. Arthur H., 42 Jahre alt, hat im Jahre 1901 wegen eines Ulcus eine Schmierkur gemacht. Im Januar 1915 nach einer starken

Erkältung erster Anfall von Hämoglobinurie, in typischer Weise verlaufend. Im Januar 1916 hatte er wieder einige Anfälle und wurde damals mit 10 Sublimatinjektionen behandelt, wodurch die anfangs positive Wa.-R. negativ wurde. Auch die Anfälle von Hämoglobinurie blieben aus. Herbst 1920 Gumma am weichen Gaumen, das nach Jodkali verschwand; die positive Wa.-R. wird dadurch wieder negativ. Seit März 1920 bestehen Schmerzen in allen Gelenken; Hand-, Finger- und Zehengelenke sind auch geschwollen.

Die klinische Untersuchung ergibt außer den luetischen Gelenkveränderungen (Röntgen) nichts Besonderes.

Am 31. März 1921 Kälteversuch: 10 Min. langes Eisfußbad, welches außer einer Temperatursteigerung auf 37,4 keine Erscheinungen auslöst. Deshalb 1 Stunde nachher ein zweites Eisbad 10 Minuten lang. 1 Stunde nach diesem Schüttelfrost, Temperaturanstieg bis 37,9; nach 4 Stunden ist die Temperatur wieder zur Norm zurückgekehrt. Zur Zeit des Fiebers traten starke Schmerzen in den Kniegelenken und kleinen Fingergelenken (Herdreaktion!) auf. Im viertelstündlich gelassenen Harn wurde nie Hämoglobin gefunden, dagegen bereits $^1/_4$ Stunde nach dem zweiten Bade vermehrtes Urobilinogen, welches bis $2^3/_4$ Stunden nach dem Bade zunahm, dann wieder schwächer wurde und nach 5 Stunden ganz verschwunden war. Zur Zeit der starken Aldehydreaktion sind die Skleren deutlich ikterisch. Am nächsten Tag ist der Ikterus wieder verschwunden.

Am 1. April wird der Kälteversuch (25 Minuten langes Fußbad) mit ganz demselben Effekt wiederholt. Es gelingt also nie mehr, Hämoglobinurie zu erzeugen, die künstlich provozierten Anfälle verlaufen abortiv und äußern sich nur als paroxysmaler Kälteikterus.

Der Patient wird einer Neosalvarsankur unterzogen und bekommt im ganzen 3,9 g Neosalvarsan. Danach bessern sich die Gelenkserscheinungen bedeutend und auch das subjektive Befinden wird ein vollkommen normales.

Am 17. Juni 1921 wird der Effekt der Kur auf die Kältewirkung geprüft: Patient bekommt ein Eisbad von $^1/_2$ Stunde Dauer. Diesmal kommt es überhaupt zu keinem Temperaturanstieg oder irgendwelchen anderen äußerlich sichtbaren Erscheinungen. Serumveränderungen siehe unten.

Untersuchungen über den Ikterus bei paroxysmaler Hämoglobinurie.

Daß die Anfälle von Hämoglobinurie häufig mit Ikterus bzw. mit ikterischer Verfärbung der Skleren einhergehen, ist eine geläufige Tatsache (siehe Lepehne, Meyer). Gewöhnlich heißt es, der Ikterus folge den Anfällen nach. In unserem Fall II war er wie in einem Fall von Bürger das einzige Äquivalent eines Anfalles, so daß wir geradezu in diesem Falle von einem „paroxysmalen Kälteikterus“ sprechen können. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß in allen Fällen der Ikterus mit dem plötzlichen

Zerfall der Erythrocyten in der Blutbahn, also mit der Hämoglobinämie in Zusammenhang steht. Wenn es auch in unserem 2. Falle nicht zu einer Hämoglobinurie gekommen war, so wies doch schon das Auftreten des Ikterus auf das Bestehen einer intravaskulären Hämolyse hin. Wir konnten auch in der Tat nach jedem Kälteversuch reichlich freies Hämoglobin im Serum des Patienten nachweisen. Selbstverständlich wurde das Serum unter besonderen Kautelen gewonnen, die Vene wurde mit trockensterilisierter Spritze und Kanüle punktiert und das erhaltene Blut sofort zentrifugiert, so daß sich das Serum aus einem erythrocytenfreien Blutkuchen auspreßte. Auf solche Weise gelang es, in normalen Fällen und vor dem Kälteversuch, immer ein fast vollkommen hämoglobinfreies Serum zu erhalten. Einige Zeit nach den Fußbädern war dagegen immer reichlich Hämoglobin im Serum. Es war also unter dem Einfluß der Kälte auch in Fall II wie in allen typischen Fällen zu einer deutlichen Hämoglobinämie gekommen.

Des in der Blutbahn frei gewordenen Hämoglobins sucht sich der Organismus möglichst rasch als eines plasmafremden Elementes zu entledigen. Das geschieht auf zweierlei Weise: es wird teils unzersetzt durch die Niere ausgeschieden, teilweise jedoch zerstört und im Körper zu indifferenten Substanzen abgebaut. Der erste Weg führt zur Hämoglobinurie; jedoch wird dieser nur dann betreten, wenn die Menge des im Kreislauf vorhandenen Hämoglobins genügend groß ist, daß ein bestimmter Schwellenwert der Ausscheidung durch die Niere erreicht ist. Geschieht das nicht, dann bleibt nur der zweite Weg zur Entfernung des blutfremden freien Hämoglobins übrig: der Abbau des Hämoglobins zum Bilirubin.

Auf diese Weise müssen wir uns das Geschehen in unserem 2. Falle vorstellen: das frei gewordene Hämoglobin beträgt viel weniger als in allen ausgebildeten Fällen von Kältehämoglobinurie und wird quantitativ in Bilirubin umgewandelt, da es nicht den Schwellenwert der Niere erreicht. Der Prozeß der Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin ließ sich im Verlauf der Anfälle in unseren Fällen sehr gut verfolgen, indem die Kurve des Bilirubinspiegels des Serums bestimmt wurde. Abb. 1, 2, 3 geben diese Kurven wieder.

Das Auffallendste an den Kurven ist der rasche Anstieg des Bilirubinspiegels. 1—2 Stunden nach dem Eisbad enthält das Serum noch sehr reichlich Hämoglobin, wenn zu dieser Zeit auch bereits die Hämolyse ihren Höhepunkt wohl überschritten hat. Fast

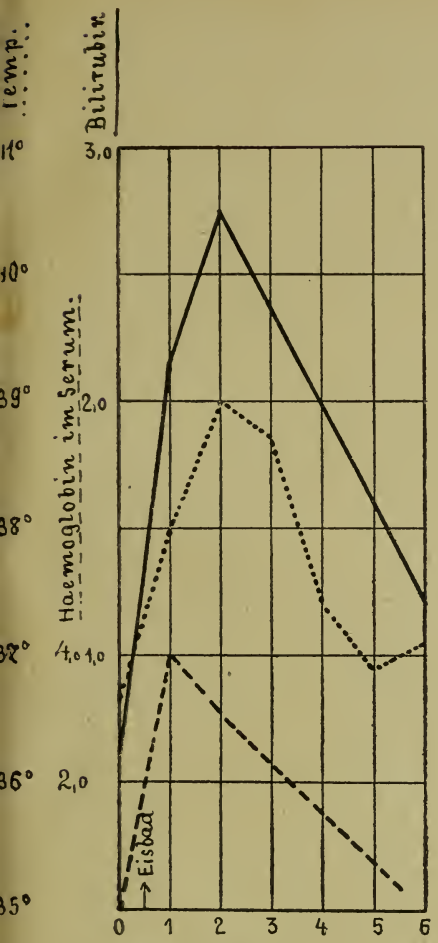


Abb. 1. Fall I.

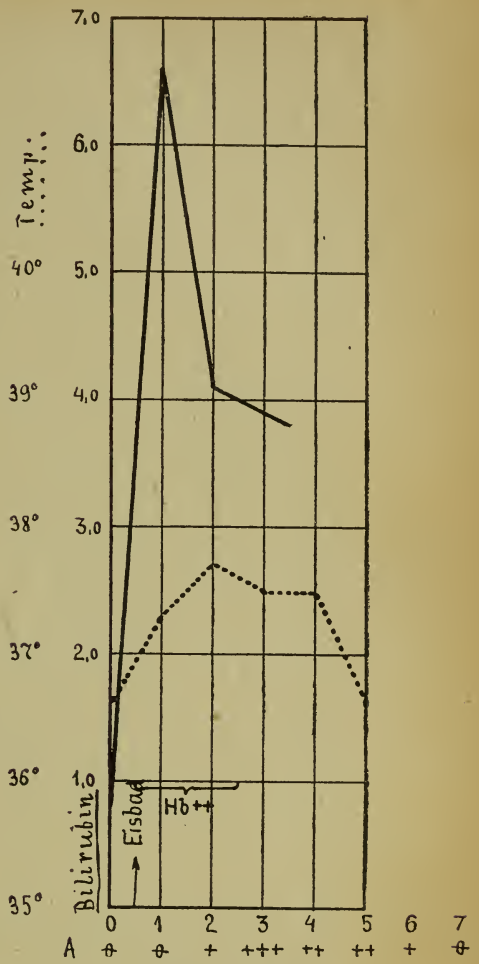


Abb. 2. Fall II.
A = Aldehydreaktion im Harn.

zu gleicher Zeit ist aber auch schon das Maximum des Bilirubinspiegels festzustellen: beim 1. Falle finden wir vor dem Eisbad 0,6 Bilirubineinheiten nach Hijmans van dem Bergh und Hämoglobin nur in Spuren; 1 Stunde nachher einen Hb-Gehalt des Serums von 16/4 = 4 Sahli, Bilirubin 2,15; nach einer weiteren Stunde Serum-Hb 15/5 = 3 Sahli, Bilirubin 2,75. 6 Stunden nach dem Bade ist das Serum nur noch sehr schwach Hb-haltig, Bilirubin 1,20, 24 Stunden nachher nur Spuren von Hb, Bilirubin 1,0.

Bei Fall II beträgt der Bilirubinspiegel vor dem Eisbad 0,75,

1 Stunde nachher 6,6, gleichzeitig Hämoglobin im Serum ++; 2 Stunden nach dem Eisbad Bilirubin 4,10, Hämoglobin ++; $3^1/_2$ Stunden nachher Bilirubin 3,75, Hämoglobin nur in Spuren. Am nächsten Tage ist der Bilirubinwert wieder auf den Ursprungswert abgesunken.

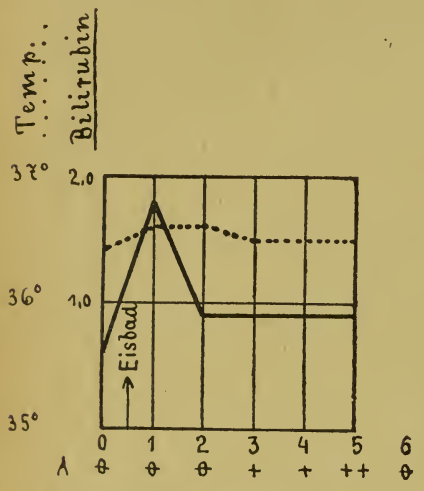


Abb. 3. Fall II, nach Salvarsan.

Nach Durchführung der Salvarsankur verhalten sich bei Fall II die Bilirubinwerte während des Kälteversuches prinzipiell ganz gleich, nur wurde nicht der hohe Wert wie vorher erreicht und infolgedessen auch nicht der Schwellenwert des Bilirubinspiegels, der zum Auftreten eines äußerlich sichtbaren Ikterus notwendig ist. Von 0,6 vor dem Kälteversuch stieg der Wert auf 1,75 1 Stunde nachher und sank nach 2 Stunden wieder auf 0,9, welcher Wert auch nach 5 Stunden noch erhalten wurde. Das Serum war nur 1 Stunde nach dem Eisbad schwach rubinrot gefärbt.

Der eben beschriebene letzte Kälteversuch, der sich klinisch überhaupt nicht manifestierte, d. h. weder zur Hämoglobinurie noch zu Temperatursteigerungen noch zu äußerlichem Ikterus führte, zeigt, ein wie feines Kriterium das Verfolgen der Bilirubinkurve in abortiven Fällen von Hämoglobinurie ist, denn sie beweist mit Sicherheit, daß trotz des Fehlens äußerer Erscheinungen doch eine akute Hämolyse durch die Kälteeinwirkung stattgefunden hat.

Bei Fall II konnten wir auch die Ausscheidung des Urobilinogens durch den Harn in halbstündigen Intervallen verfolgen, während beim I. Fall die genaue Ausscheidungskurve wegen der Hämoglobinurie nicht zu erheben war; nur nach kürzester Kälteeinwirkung — 3 Min. bei 13° C — war die Hämoglobinurie so gering, und dauerte nur 1 Stunde, so daß die Anstellung der Aldehydreaktion möglich wurde. Wir fanden dann auch hier wie im II. Fall erst 3—5 Stunden nach dem Eisbade eine stark vermehrte Urobilinogenausscheidung, die nach dieser Zeit wieder abklang, manchmal jedoch nach Verlauf einiger weiterer Stunden wieder anstieg.

Diese Feststellungen über die zeitlichen Beziehungen des Auftretens des Bilirubins im Verhältnis zum Zeitpunkt der Hämolyse sind sehr auffallend. Hämoglobinämie und Bilirubinämie folgen derart schnell aufeinander, daß die Annahme einer direkten Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin noch innerhalb der Gefäßbahn sich aufdrängt. Unter diesen Umständen erscheint es ausgeschlossen, daß irgendwelche Stauungszustände in den Gallenkapillaren durch Pleiochromie der Galle oder ähnliches einen Rückfluß von Gallenfarbstoff und damit die Hyperbilirubinämie erzeugen. Eine Prüfung der Reaktionsart (direkte Diazoreaktion nach van dem Bergh) des Bilirubins ist leider wegen der starken Hämoglobinämie nicht möglich. Das Urobilinogen dagegen dürfte wohl auch in diesem Falle hauptsächlich enteral entstanden sein, da es erst zu einer Zeit im Harn vermehrt ist, wo der größte Teil des vermehrten Bilirubins bereits aus der Gefäßbahn verschwunden ist nnd sich bereits im Darm befindet.

Unsere Feststellungen stehen im Widerspruch zur Ansicht von Feigl und Querner, welche meinen, daß die Bilirubinämie bei Zuständen schweren akuten Blutzerfalls, also bei paroxysmaler Hämoglobinurie, nicht die hervorragende Rolle spielt, wie bei chronischen hämolytischen Vorgängen. Sie stützen diese Ansicht auf wenige Untersuchungen in einem Falle, in welchem sie 1 Stunde nach dem Eisbad nur eine Verstärkung der Diazoreaktion auf Bilirubin fanden, die aber nicht sehr hochgradig war. Weitere und genauere quantitative Untersuchungen fehlen jedoch in dieser Beobachtung.

Es erhebt sich nun die Frage nach dem näheren Mechanismus und Ort der Umwandlung des Hämoglobins in Bilirubin. Findet diese sofort in den peripheren Gefäßen statt oder muß noch irgendein Organ, sei es Leber oder Milz in Tätigkeit treten, um das freigewordene Hämoglobin zu verarbeiten? Whipple und Hooper haben in Experimenten an Hunden, denen sie nach Ausschaltung der Leber durch Anlegung einer Eck'schen Fistel und gleichzeitiger Ligatur der Arteria hepatica, ferner nach Herstellung eines Brust-Kopfkreislaufes durch Unterbindung der Aorta über dem Zwerchfell und der Vena cava inferior Hämoglobin intravenös injizierten, nachgewiesen, daß auch unter diesen Umständen noch das freie Hämoglobin in der Blutbahn umgewandelt wird. Wir versuchten nun diese Experimente auch am Menschen mit entsprechenden Modifikationen nachzuahmen; unsere Fälle von paroxysmaler Hämoglobinurie schienen dazu besonders geeignet, da sich

ja auf leichte und ungefährliche Art jederzeit ein Auftreten von freiem Hämoglobin im Blut hervorrufen ließ. Es mußte nur verhindert werden, daß dieses Hämoglobin in die Leber gelange. Das läßt sich sehr einfach durch einen protrahierten Ehrlich'schen Versuch erreichen: Wir schalten einen Arm unseres Patienten vollkommen aus dem übrigen Kreislauf aus, indem wir ihn mit einer Esmarchbinde so fest abschnüren, daß der Radialpuls nicht mehr fühlbar ist. Der abgeschnürte Ellbogen wird dann auf 2—5 Min. in Eiswasser getaucht, eine Zeit, die genügt um eine starke Auflösung von Erythrocyten in dem abgekühlten Gefäßgebiet zu erzeugen. Diese Stauungsbinde wird dann weitere 20—25 Min. liegen gelassen. Längere Stauung war wegen auftretender Schmerzen nicht möglich. Ein solcher Versuch verlief folgendermaßen:

Am 11. April wurde in Fall I am rechten Oberarm die Stauungsbinde fest angelegt, so daß der Radialpuls nicht mehr zu fühlen ist. Der Ellbogen wird 3 Min. lang in Wasser von 7° C getaucht; dann noch 20 Min. gestaut gelassen. Scharf abgegrenzt tritt während dieser Zeit in dem Hautbezirke, der in Eiswasser eingetaucht gewesen ist, durch Vasoparalyse eine blaurote Verfärbung auf. Etwa $^1/_2$ Stunde nach Abnahme der Stauungsbinde tritt scharf begrenzt in dem abgekühlten Bezirke eine sehr deutliche bräunlichgelbe Verfärbung auf. Am nächsten Tag ist diese Gelbfärbung schon wieder verschwunden. Aus der Vena cubiti des gestauten Armes wird vor dem Eisbad und kurz vor Abnahme der Stauungsbinde Blut entnommen und sofort zentrifugiert: Die erste Probe enthält im Serum fast kein Hämoglobin, die zweite ist dunkelrubinrot verfärbt. In ganz derselben Weise verläuft ein zweiter Versuch am 16. April.

Es erschien also wirklich zu einem lokalen Ikterus im abgekühlten Gebiet gekommen zu sein. Ich glaubte anfangs, schon aus der aufgetretenen zirkumskripten Gelbfärbung bereits eine Bestätigung der Experimente von Whipple und Hooper auch für den Menschen annehmen zu dürfen.[1]) Genauere Überlegungen und Untersuchungen müssen jedoch von dieser Ansicht abbringen und ich glaube, meine früheren Ausführungen korrigieren zu müssen. Um nämlich mit Sicherheit einen lokalen Ikterus annehmen zu dürfen, mußte nachgewiesen werden, daß der Farbstoff, der die lokale Verfärbung der Haut verursachte, Bilirubin war und nicht etwa infolge der starken Vasoparalyse ausgetretenes Hämoglobin,

1) Siehe Prager Ärzteverein vom 20. Mai 1921, Med. Kl. 1921, S. 780.

oder was einfacher zu beweisen ist, ob sich im gestauten Gefäßbezirke wirklich Bilirubin gebildet hatte. Zu diesem Zwecke wurde im ersten Versuch das im Anfang und am Ende der Stauung, im zweiten Versuch das gleichzeitig (am Ende der Stauung) aus beiden (dem gestauten und nicht gestauten) Armen entnommene Blutserum auf Bilirubin untersucht. Da ergaben sich jedoch gewisse Schwierigkeiten, insofern es nicht gelang, durch konzentrierten Alkohol das freie Hämoglobin im Serum vollständig auszufällen,[1]) so daß eine quantitative Schätzung des Bilirubins nach Hijmans van dem Bergh infolge eines starken gelblichen Stiches der roten Azobilirubinlösung unmöglich wurde. Sehr ausgesprochene Differenzen der Rotkomponente nach Anstellung der Reaktion nach Hijmans van dem Bergh waren jedoch nicht vorhanden, es konnten sich also höchstens wenn überhaupt nur geringe Mengen von Bilirubin in den abgeschnürten Gefäßbezirken gebildet haben.

Vollkommen negativ verliefen die Versuche bei Fall II. Hier trat nicht einmal eine Gelbfärbung im 25 Min. lang gestauten Gefäßbezirk auf. Die Hämolyse im Serum war sehr deutlich, der Bilirubingehalt vor und nach dem Versuch jedoch der gleiche geblieben (ca. 0,55). Bedenken wir nun, daß beim gewöhnlichen Kälteversuch innerhalb 1 Stunde bei Erhaltensein des ganzen Blutkreislaufes der Bilirubinwert des Serums von 0,85 auf 6,6, d. i. fast das achtfache zugenommen hatte, so erscheint eine ins Gewicht fallende Bildung von Bilirubin innerhalb der peripheren Gefäße sehr unwahrscheinlich. Viel wahrscheinlicher ist es, daß durch die Mitwirkung irgendeines inneren Organes (Leber, Milz) die starke Steigerung der Bilirubinämie hervorgerufen wird.

Diesem Ergebnisse entsprechen auch einige in vitro-Versuche, die wir ansetzten, um ein eventuelles hypothetisches Ferment, welches Hämoglobin in Bilirubin umwandelt, in der Blutflüssigkeit nachzuweisen: Es wurden Sera, die zu verschiedenen Zeiten nach einem Kälteversuch abgenommen waren, und deren Bilirubingehalt bestimmt wurde, mehrere Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen oder 24 Stunden im Brutofen bei 37° gehalten, nachdem etwas gelöstes Hämoglobin zugefügt worden war. Niemals konnte eine Zunahme von Bilirubin gefunden werden, sondern regelmäßig eine Abnahme. So wurde bei Fall II am 17. Juni je $^3/_4$ ccm Serum, das knapp vor einem Eisbad, 1 Stunde, 2 Stunden und 5 Stunden

1) Es steht dies in auffallendem Gegensatz zur leichten Fällbarkeit des Hämoglobins in Proben, die bei den früheren regelrechten Kälteversuchen entnommen wurden.

nachher gewonnen wurde, mit je einem Tropfen in destilliertem Wasser aufgelöster Erythrocyten des Falles II versetzt und auf 24 Stunden in den Brutofen gestellt. Die Bilirubinwerte betrugen:

Vor dem Eisbad 0,6; nach 24 Stunden Brutofen nur Spuren
1 Stunde nach dem Eisbad 1,75; nach 24 Stunden Brutofen 1,15,
2 „ „ „ „ 0,9; „ 24 „ „ 0,8,
5 „ „ „ „ 0,9; „ 24 „ „ 0,6.

Ein bilirubinbildendes Ferment, wie es Leschke im Liquor nach Blutungen fand, ließ sich also im Serum unserer Fälle nicht nachweisen.

Das quantitative Verhalten des Kältehämolysins.

Es ist auffallend, wie selten in der mir zugänglichen Literatur bisher der Donath-Landsteiner'sche Amboceptor austitriert wurde. Es liegt doch der Gedanke nahe, daß die Schwere der Anfälle von paroxysmaler Hämoglobinurie von der Konzentration abhängt, in welcher das Kältehämolysin im Blute vorhanden ist. Wenn man den gewöhnlichen Donath-Landsteiner'schen Versuch ohne oder mit Zusatz von Komplement ausführt, so erhält man bei positivem Ausfall, der unter gewissen Kautelen wohl immer eintritt,[1]) (siehe Meyer, Matsuo, jüngst Weinberg) eine gleich starke Hämolyse, ob nun der Patient eine wirkliche Hämoglobinurie hat oder nur ein latenter Hämoglobinuriker ist, wie eine gewisse Prozentzahl von Paralytikern oder tertiärluetischen Individuen (Donath u. Landsteiner, Kumagai und Inoue u. a.). Und so war es auch in unseren beiden Fällen, die sich klinisch so sehr voneinander unterscheiden: 0,2 ccm Serum + 1 Tropfen Erythrocytenbrei + 2 Tropfen frisches Normalserum ergaben in beiden Fällen nach $^3/_4$ Stunden Eisbad und 2 Stunden Brutschrankaufenthalt starke Hämolyse, die bei beiden Fällen gleich stark war. Titrierte man jedoch die beiden Sera aus, so fanden sich ganz bedeutende Unterschiede:

Fall I:			Hämolyse
0,25 ccm 0,025 „ 0,012 „ 0,008 „ 0,005 „ 0,25 „ Normalserum	inaktiviertes Serum mit Kochsalzlösung auf 0,25 ccm aufgefüllt	+ 1 Tropfen R-Brei (Fall von essent. Hochdruck) + 2 Tropfen frisches Serum	$^1/_2$ Std. Eis und 2 Stund. Brutschrank	++ ++ ++ + negativ „

1) In den 6 Fällen, die wir in den letzten Jahren sahen, war das auch immer so.

dagegen Fall II:				Hämolyse
0,20 ccm Serum	mit Kochsalz auf 0,2 aufgefüllt	+ 1 Tropfen R-Brei + 2 Tropfen frisches Serum	$^3/_4$ Std. Eis und 2 Stund. Brutschrank	++
0,15 „ „				++
0,10 „ „				++
0,05 „ „				negativ
0,03 „ „				„

Wir sehen also, daß das Serum des Falles I noch in der geringen Menge von 0,008 ccm löst, das Serum des Falles II höchstens in einer Menge von 0,1 ccm. Der Amboceptor ist also in Fall I in ungefähr 10fach so starker Konzentration vorhanden wie in Fall II. Die gleiche Differenz in den beiden Sera erhielten wir ganz regelmäßig, auch bei Verwendung verschiedener Erythrocytenaufschwemmungen und der gegenseitigen Erythrocyten, so daß diese Unterschiede nicht durch Verschiedenheit der Resistenz der Erythrocyten erklärt werden können.

Unsere beiden Fälle allein genügen selbstverständlich nicht, um mit Bestimmtheit auszusagen, daß die Intensität des Krankheitsbildes der Hämoglobinurie immer und allein von der Konzentration des Kältehämolysins im Serum abhängt, doch glauben wir uns zur Vermutung berechtigt, daß vorwiegend auf solche Weise die großen Differenzen des Krankheitsbildes zustande kommen. Es wird jetzt notwendig sein, in jedem Falle den Amboceptor auszutitrieren, um ein größeres Material zu schaffen, das unsere Vermutung als richtig oder falsch darlegen soll, das aber einem Einzelnen bei der Seltenheit der Krankheit nicht zur Verfügung steht.

Für unsere Ansicht spricht in unseren Beobachtungen noch der Umstand, daß in Fall II nach der Salvarsanbehandlung die Konzentration des Kälteamboceptors noch weiterhin abnahm, so daß die minimale lösende Dosis 0,15 wurde; und gleichzeitig hatte auch, wie wir sahen, der Effekt der Kälteeinwirkung weiterhin abgenommen.

Wir untersuchten mit der Titrationsmethode auch das Verhalten des Amboceptors nach Kälteeinwirkungen. Und in der Tat erhielten wir nach dem Kältebad in Fall I eine deutliche Abnahme des Kältehämolysins; nach einem sehr heftigen Anfall z. B. löste das Serum nicht mehr in der Dosis von 0,025, in welcher vor dem Eisbad noch starke Lösung vorhanden war. In Fall II ließ sich jedoch nie eine sichere Abnahme des Hämolysins nach Kälteeinwirkung nachweisen.

In ähnlicher Weise wurde der Einfluß des Anfalles auf die Wa.-R. geprüft. Im Gegensatz zu Jedlička's Beobachtung an

einem Falle wurde nie eine Abnahme der minimalen, die Hämolyse hemmenden Serummenge (0,02 ccm) im Wassermannversuch gefunden (Hyg. Inst. der deutschen Univ.) und ebensowenig nahm dieser Minimalwert ab nach Bindung des Kältehämolysins durch auch große Mengen von Erythrocyten im Eisbad; das bestätigt die Untersuchungen von Moro u. Noda, Jamada, Matsuo, daß der Wassermannkörper und das Autolysin nichts miteinander zu tun haben.

Therapeutische Versuche.

Bondy und Strisower haben in zwei Fällen von paroxysmaler Hämoglobinurie zur Unterdrückung der Anfälle hypertonische Salzlösungen intravenös infundiert. Sie gingen von der Erfahrung Matko's u. a. aus, daß sich das Schwarzwasserfieber bei Malaria durch Infusionen von 100 und mehr ccm 6 % iger Dinatriumphosphatlösung im Beginn des Anfalles kupieren läßt. Während Matko die Wirkung bei Schwarzwasserfieber als eine spezifische Hämolysehemmung durch das Phosphation auffaßt, sehen Bondy u. Strisower den deutlichen Erfolg, den sie in ihren Fällen zu verzeichnen hatten, als eine unspezifische Wirkung der hypertonischen Salzlösung an, da sie die gleichen Resultate auch mit 6 % iger Kochsalzlösung erhalten konnten, und stellen diese Salztherapie in volle Analogie zur Autoserumtherapie Widal's, zur Wirkung der Peptoninjektion nach Nolf und der Pferdeseruminjektion nach Pick und Glässner.

Wir haben in unseren beiden Fällen in verschiedenen Versuchen die Wirkung 6 % iger Dinatriumphosphatlösung und 6 % iger Kochsalzlösung nachgeprüft. In Fall I gaben wir einmal 5 Stunden vor dem Kälteversuch 150 ccm 6 % iger NaCl-Lösung intravenös, ein andermal ½ Stunde vor dem Kälteversuch 150 ccm Na_2HPO_4-Lösung; in Fall II knapp vor dem Kälteversuch 120 ccm 6 % iger Na_2HPO_4-Lösung. Nie konnten wir eine Beeinflussung des künstlich ausgelösten Anfalles sehen. In Fall I kam es genau wie sonst zur Hämoglobinurie, in Fall II zu Hyperbilirubinämie. Der therapeutische Effekt der Salzinfusionen ist also sicher kein konstanter und diese Tatsache spricht wohl mit Sicherheit für die Anschauung von Bondy u. Strisower und gegen Matko, daß es sich nicht um spezifische Wirkungen von bestimmten Salzionen auf die Hämolyse handelt.

Ebensowenig hatten drei Milchinjektionen in Fall I einen sichtbaren therapeutischen Effekt. Wir möchten aber annehmen,

daß die Proteinkörperbehandlung in diesem Falle zu kurz war, da die Patientin nicht länger an der Klinik verweilen konnte; denn Widal gelang es regelmäßig in drei Fällen durch fortgesetzte Autoseruminjektionen eine Abschwächung der Anfälle zu erzielen.

In Zusammenfassung unserer Beobachtungen können wir also sagen:

I. Abortive Anfälle bei einem Falle, der pathogenetisch zur Gruppe der paroxysmalen Hämoglobinurie gehört, äußern sich in einer Kältehyperbilirubinämie. Der Nachweis dieser erscheint neben dem Nachweis des Donath-Landsteiner'schen Amboceptors als eines der wichtigsten Kriterien für die Diagnose der paroxysmalen Hämoglobinurie. Die Hyperbilirubinämie kommt höchstwahrscheinlich nicht durch Bildung von Bilirubin im strömenden peripheren Blut zustande.

II. Die Austitrierung des spezifischen Kältehämolysins ergibt sehr große Verschiedenheiten in der Konzentration des Hämolysins bei einem Fall von typischer Hämoglobinurie und einem Fall, der sich nur als Kälteikterus äußert. Die wirksame Konzentration des Hämolysins kann durch einen Anfall vermindert werden.

III. Ein Effekt hypertonischer Salzlösungen auf die Anfälle nach Bondy und Strisower war in unseren beiden Fällen nicht festzustellen.

Literatur.

Bürger, Über Iso- und Autolysine im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 10, 1912. — Bondy u. Strisower, Über die Beeinflussung der Kältehämoglobinurie durch hypertonische Salzlösungen. Wiener Arch. f. inn. Medizin Bd. 2, S. 141, 1920. — Donath u. Landsteiner, Über paroxysmale Hämoglobinurie. Zeitschr. f. klin. Med. 58, 1906. — Feigl u. Querner, Bilirubinämie. Zeitschr. d. ges. exper. Med 1919, S. 243. — Glässner u. Pick, Serotherapeut. Beobachtungen bei parox. Hämoglobinurie. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. IX, S. 581, 1911. — Jamada nach Matsuo. — Jedlička, Die Bedeutung des Cholesterins bei der parox. Hämoglobinurie. (Tschech.) Sborník lékařsky 1921. — Kumagai u. Inoue, Beitrag zur Kenntnis der parox. Hämoglobinurie. Deutsche med. Wochenschr. 1912, S. 361. — Lepehne, Pathogenese des Ikterus. Ergebn. der inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 20, 1921. — Leschke, Über die Gelbfärbung der Cerebrospinalflüssigkeit. Deutsche med. Wochenschr. 1921, 14, S. 376. — Matko, Über Wechselbeziehungen zwischen Chinin und Harn in der Hämolyse. Wiener klin. Wochenschr. 1918, Nr. 3, 5, 23. — Matsuo, Über klinische und serologische Untersuchungen der parox. Hämoglobinurie. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 107, S. 335. — Meyer, Die parox. Hämoglobinurie in Bd. 8 von Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Therapie 1920. — Moro u. Noda, Parox. Hämoglobinurie und Hämolyse in vitro. Münchener med. Wochenschr. 1909, S. 545. — Nolf, Soc. méd. des hôp. 1909, S. 687, nach Widal-Abrami-Brissaud. — Weinberg, Untersuchungen bei der parox. Hämoglobinurie. Münchener med. Wochenschr. 1921, 14. — Whipple u. Hooper, Icterus. A rapid change of hemoglobin into bilirubin. Journ. of exp. med. Bd. 17. — Widal, Abrami u. Brissaud, Sur la protéinothérapie, Presse médicale 1921, Nr. 19, S. 181 und L'autoanaphylaxie Sem. méd. 24. XII. 1913.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich.
(Direktor: Prof. Dr. W. R. Heß.)

Experimentelle Studien zur Volumbolometrie.

Von

Dr. med. et phil. **Stephan Hediger.**

(Mit 1 Abbildung und 7 Kurven.)

Seitdem Marey gezeigt hat, daß die minimalen pulsatorischen Kaliberschwankungen der Arterien dadurch ausgiebiger gemacht werden können, daß man ihre Wandungen unter Druck setzt, ist diese Erscheinung der Ausgangspunkt eines wichtigen Teiles der Pulsdiagnostik geworden, indem sie die Möglichkeit bot, mit Hilfe mechanischer Vorrichtungen aller Art die Pulsbewegung zu übertragen, sichtbar und meßbar zu gestalten. Die Änderungen dieser Kaliberschwankungen unter zunehmendem Außendruck bilden bekanntlich das Kriterium bei der sog. oszillatorischen Messung des Blutdrucks nach v. Recklinghausen.

Sahli war der erste, der an Stelle der einseitigen Betrachtungsweise des der Statik entnommenen Druckbegriffes eine dynamische Auffassung des Pulsproblems forderte unter Hinweis auf die Tatsache, daß die Vorgänge bei der Blutbewegung von dynamischen Faktoren bedingt seien, die durch reine Druckmessungen niemals exakt erfaßt werden können. Sahli hat die energetische Messung des Pulses eingeführt. Da aber der physikalische Begriff der Energie als das Produkt zweier Größen — eines Druckes und eines Volumens — definiert wird, so ergab sich für ihn die natürliche Folgerung, eine Methode zu schaffen, die es ermöglichte, das dieser Energieberechnung zugrundeliegende Volumen, das sogenannte Pulsvolumen zu messen. Sahli hat in der von ihm begründeten Volumbolometrie die endgültige Methode dieser Volummessung des Pulses beschrieben (1), Sie besteht darin, daß der Betrag der maximalen Arterienweitung beim entsprechenden optimalen Gegen-

druck durch eine pneumatische Vorrichtung auf einen sog. trägheitsfreien Index übertragen wird und an den Oszillationen desselben direkt in ccm abgelesen werden kann. Mit der Pelotte des Sahli'schen Volumbolometers mißt man einen 5 cm langen Gefäßabschnitt der Radialis. Sahli definiert das Pulsvolumen als den systolischen Füllungszuwachs des untersuchten Gefäßgebietes und identifiziert die den Bolometeroszillationen zugrunde liegenden Volumschwankungen dieses Gebietes mit dem Pulsvolum als Maß der peripheren Zirkulationsgröße.

Die Wünschbarkeit einer praktischen Messung dieser Art leuchtet ein und ich habe keine Veranlassung, sie an dieser Stelle näher auszuführen. Aber die Wichtigkeit der Methode fordert dazu auf, sich die Kenntnis der Faktoren zu verschaffen, die dabei eine Rolle spielen. Dazu gibt es wohl kein geeigneteres Mittel als die Nachbildung der natürlichen Verhältnisse durch ein System, in dem sich die physikalischen Faktoren willkürlich ändern lassen und das einen weit klareren Einblick in die Beziehung derselben gestattet. Ich bemerke, daß ich bei der Auswertung der erhaltenen Resultate weniger die direkte Übertragung derselben auf die Verhältnisse in vivo im Auge habe, als die Präzisierung unserer Vorstellungen über die in Frage kommenden hämodynamischen Faktoren. Eine solche Präzisierung wird uns bei der Beurteilung biologischer Geschehnisse auch dann zugute kommen, wenn diese noch durch andere, künstlich nicht faßbare Faktoren beeinflußt werden. Ich möchte mich sogar zu der Auffassung bekennen, daß wir uns einer Unterlassung schuldig machen würden, die sich einmal rächen müßte, wenn wir eine derartige Klarstellung der maßgebenden physikalischen Daten verabsäumen würden und die Einführung der Volumbolometrie in den allgemeinen klinischen Gebrauch ohne dieselbe sich vollziehen ließen.

Daß solche Fragen durch rein mathematische Deduktionen nicht gelöst werden können, braucht nicht näher ausgeführt zu werden. Denn eine Gleichung, die alle Unbekannten der hämodynamischen Wechselbeziehungen enthält, wird wohl niemals aufgestellt werden. Hier kann wirklich nur das Experiment entscheiden, welches unter möglichster Anlehnung an die natürlichen Verhältnisse, und Beschränkung auf ein Schema, gestattet, einige der wichtigsten Variablen des Kreislaufes künstlich zu determinieren und in ihrer Wirkung auf die übrigen Teile des Systemes zu verfolgen.

Soll das Schwergewicht bei der Pulsmessung der Bestimmung der Zirkulationsgröße zufallen, so scheint es vor allem wichtig, die

grundsätzliche Frage zu prüfen, welcher Betrag der peripheren Durchströmung von der Messung erfaßt werden kann und welche Beziehung zwischen diesem Betrage und den zentralen und peripheren Kreislaufvorgängen besteht. Die spezielle Methodik der Volumbolometrie muß hier als bekannt vorausgesetzt werden; ich verweise auf die Schriften Sahli's und meine eigenen Abhandlungen über den Gegenstand (2). Das Prinzip der Messung beruht bekanntlich darauf, daß der Puls vermittelst einer pneumatischen Aufnahmevorrichtung (Pelotte, bzw. Handgelenkmanschette) so übertragen wird, daß in dem Luftraum, gegen den die Indexozillationen stattfinden, keine Druckzunahme, also keine elastische Gegenwirkung stattfinden kann, was zur Folge hat, daß uns die Oszillationen des Index den vollen Volumbetrag anzeigen, der beim systolischen Einschießen der Blutwelle in dem gemessenen Arterienabschnitt wirksam ist. Verfasser ist später als Sahli, aber unabhängig von ihm zum volumbolometrischen Meßprinzip gelangt und hat seinen Apparat, der an Stelle der Pelotte eine Handgelenkmanschette mit einem die dorsalen Venen überbrückenden Steg vorsieht, l. c. beschrieben. Als wichtige Ergänzung der Methodik ist von Sahli in seinem neuen Lehrbuch II, 2, 1920 der Schapowaloff'sche Pulssammler erwähnt worden, der automatisch die oszillatorischen Volumschwankungen des Bolometerindex addiert und die Minutenwerte direkt zu messen gestattet. Ich habe ein ähnliches Instrument eigener Konstruktion und auch seine Anwendungsweise beschrieben (3). Ich nannte den Apparat, der für die Messung mit der Handgelenkmanschette bestimmt ist, Totalisator. Die Minutensumme für die Radialis, gemessen mit dem Schapowaloff'schen Pulssammler ergibt nach Sahli ca. 8 ccm. Mit meinem Totalisator erhält man für dieselbe Zeit etwa 16—25 ccm bei im übrigen großen individuellen Schwankungen.

Bei dieser Differenz kann man m. E. nicht daran denken, daß durch die volumbolometrische Methode die Messung einer absoluten Größe der Zirkulation vollzogen wird. Es ist wichtig, dies zu betonen um irrtümlichen Auffassungen zu begegnen. Denn die Sahli'sche Pelotte sowohl wie meine Handgelenkmanschette bedeckt nur ein willkürlich begrenztes Stück von 5 cm Länge eines gewählten Arteriengebietes. Es kann sich also bei dieser Messung nur um die Darstellung relativer Größenänderungen der Zirkulation handeln. Der Ausdruck Pulsvolumen, der für klinische Zwecke geeignet sein mag, präjudiziert nun aber den Begriff einer Identität mit dem Blutvolumen, welches mit dem einzelnen Pulsstoß unter

der Manschette hindurchströmt. Was wir aber volumbolometrisch direkt messen, ist nicht der Blutstrom, sondern die Volumschwankung des untersuchten Arterienabschnittes, wenn der systolische Druckzuwachs die durch den Manschettendruck zum kollabieren gebrachte Arterie entfaltet. Für die gegebene Manschettenbreite stellt sich dieser Betrag dar als direkte Funktion der Querschnittsveränderungen der Arterie beim Übergang von diastolischer Kollabierung zur systolischen Entfaltung. Mit anderen Worten: das gemessene Volumen ist das direkte Maß für die Querschittsamplitude. Ich werde in den folgenden Ausführungen diesen Ausdruck als Bezeichnung für die tatsächlich gemessene Größe beibehalten.

Unsere Frage lautet nun: welche Beziehung besteht zwischen der Querschnittsamplitude und den verschiedenen hämodynamischen Faktoren, welche einen Einfluß auf die quantitative Gestaltung derselben ausüben können?

Wir werden nacheinander zu betrachten haben:

1. Den Einfluß des Schlagvolumens, bzw. der zentralen Speisung des Systems,
2. den Einfluß des Widerstandes jenseits des untersuchten Gefäßgebietes,
3. den Einfluß des kollateralen Widerstandes,
4. den Einfluß der Pulsform, bzw. der Änderungen in den zeitlichen Verhältnissen des systolischen Zuflusses.

Methodik.

Für die künstliche Nachahmung der herzsystolischen Stromförderung mußte eine Anordnung gewählt werden, welche dem dynamischen Vorgang der Ventrikelentleerung Rechnung trägt und dabei eine Dosierung der Arterienfüllung und zeitliche Regulierung des systolischen Einschießens der Flüssigkeit zuließ. Bei Unterbrechung des kontinuierlichen Gefälles einer Leitung mit einem Hahn, der im Rhythmus des Pulses geöffnet und geschlossen wird, erhält man einen zu trägen Druckanstieg. Zur Nachahmung der Kreislaufverhältnisse muß das System einen plötzlichen Volumzuwachs erfahren, der mit kräftigem Impuls in die Leitung geworfen wird. Die nachfolgend beschriebene Versuchsanordnung trägt dieser Forderung Rechnung (s. Fig. 1).

Ein erhöhtes Reservoir A wird durch einen Zulauf Z kontinuierlich gespeist und das Niveau NN vermittelst des mittleren Abflusses D konstant erhalten. Der Abfluß E des Reservoirs trägt einen Quetschhahn Q, mit dem der Zulauf zum System auf ein bestimmtes Minutenvolumen eingestellt werden kann.

Bei B befindet sich eine weite seitliche Öffnung, die mit einem Schlauchstück versehen ist. Dasselbe kann manuell im Rhythmus des

Pulses geschlossen und geöffnet werden. Dadurch wird erreicht, daß die lebendige Kraft der in beständigem Fluß befindlichen Flüssigkeitssäule beim Verschluß von B plötzlich auf den ganzen unteren Leitungsinhalt übertragen wird und dabei jenen Stoß ausübt, der die Herzsystole nachahmen soll. Beim Öffnen von B ist dagegen nur noch das Druckgefälle wirksam, das sich aus der Niveaudifferenz von B und dem horizontal verlaufenden Leitungsstück ergibt. Das entsprechende Gefälle repräsentiert, auf den Kreislauf angewendet, den diastolischen Druck.

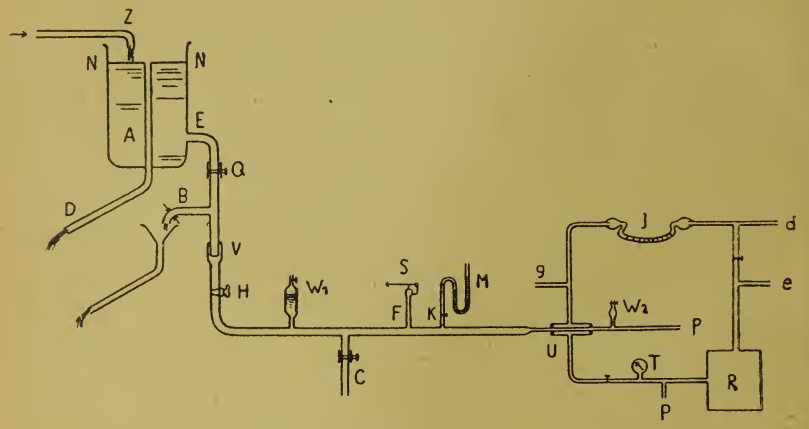


Fig. 1. Schema der Versuchsanordnung.

Bei V ist ein Kautschukventil eingeschaltet, das stärkere Rückschlagswellen auffängt. Der Hahn H wird nur während der Dauer einer Pulsserie geöffnet, so daß die gesamte dem System durch Q zufließende Wassermenge bei B wieder zum Vorschein kommt und dort zur Messung aufgefangen werden kann. Bei W_1 wird ein Windkessel mit regulierbarem Luftvolumen angebracht, welches das elastische Prinzip in das im übrigen aus Glasröhren hergestellte, starre System einführt. Das von der horizontalen Leitung abzweigende Stück C ist ebenfalls mit einem Quetschhahn zur Regulierung versehen. Die durch diesen Schenkel austretende Flüssigkeitsmenge entspricht dem Blutvolumen, welches den größten Teil des systolischen Zuflusses ableitet (Kollateralbahn). Bei F folgt eine Abzweigung zu einem Staub'schen Druckschreiber behufs Registrierung der Druckkurve des Pulses. Bei K ist ein Quecksilbermanometer angeschlossen, das zur Eichung der Druckkurven bestimmt ist. An der Stelle U verjüngt sich die bis dahin 6 mm weite Leitung auf 3 mm und mündet luftdicht in eine Glasröhre ein, wo sie in ein 5 cm langes Stück eines Schlauches übergeht, der aus 0,2 mm dicker Gummiplatte gefertigt ist. Der innere Durchmesser der Gummiarterie beträgt 2,7 mm, ihr Verschlußdruck, d. h. der Außendruck, der notwendig ist, um sie ohne Innendruck zu einem platten Bande zu deformieren, zu Anfang der Versuche 13 mm Hg, zu Ende der wochenlangen Beanspruchung nur noch 2—3 mm Hg. Das Ende der Gummiarterie

setzt sich in der 3 mm weiten Glasleitung fort, die die pneumatische Kammer verläßt und nach wenigen cm in die auswechselbare Widerstandsleitung übergeht, an deren Ende das Durchflußvolumen zur Messung gelangt. Dicht hinter der pneumatischen Kammer ist noch ein zweiter, etwa $^1/_2$ ccm betragender Windkessel W_2 eingeschaltet, der die Elastizitätswirkung des peripher von der Kunstarterie liegenden Gefäßgebietes ersetzen soll. Die pneumatische Kammer ist mit dem Volumbolometer, bzw. der Meßröhre I verbunden und außerdem an verschiedene Zweigleitungen angeschlossen, die zum Tonometer T, zur Luftpumpe P und zum Puffervolumen R führen. Bei d und e kann der Totalisator zur Messung der Querschnittsamplitudensumme und bei g der später zu beschreibende Volumbolograph zur Registrierung der Volumkurve des Pulses angeschlossen werden. Druck- und Volumkurven werden so für jede Versuchsserie gleichzeitig direkt auf das Kymographion geschrieben.

Der Höhenunterschied vom Niveau NN bis zum horizontalen Hauptstück der Leitung beträgt 90 cm, entsprechend einem Druckgefälle von 66,2 mm Hg. Der Niveauunterschied des Ausflußrohres B und der Hauptleitung beträgt 53,5 cm = 39,3 mm Hg. Die gemessenen systolischen Drucke sind teilweise höher als der hydrostatische Druck von 66,2 mm. Der über diesen Druck hinausgehende Betrag gibt somit das Maß für die dynamische Wirkung der beim Verschluß von B einschießenden Wassersäule. Vermittels des Quetschhahnes Q kann das im Leitungsstück EB zirkulierende Minutenvolumen auf einen bestimmten Betrag eingestellt und so der systolische Zuwachs dosiert werden. Der Verschluß von B wird manuell nach dem Takt eines auf 100 Schläge pro Minute eingestellten Metronoms vorgenommen. Das ergibt pro Pulsschlag eine Gesamtdauer von $^3/_5$ Sekunden. Die Erzeugung der systolischen Impulse mit der Hand hat den Vorteil, daß man nach einiger Übung imstande ist, die Dosierung in besserer Weise zu beherrschen als dies mit Hilfe maschineller Einrichtung möglich wäre. Insbesondere kann auf diese Weise der Einfluß der Pulsform in den Bereich der Betrachtungen gezogen werden. Durch rasches und kurzes Schließen kann ein Pulsus celer, und durch kurzes Öffnen und Zuhalten während der Restzeit der $^3/_5$ Sekunde ein Pulsus tardus nachgeahmt werden.

Die Einzelversuche wurden in der Weise vorgenommen, daß zunächst bei geschlossenem Hahn H die Speisung des Systems auf einen festgesetzten Betrag reguliert und durch Auffangen des Minutenausflusses in B gemessen wurde. Es kamen Minutenvolumina von 600 bis 2400 cm in Anwendung. Der kollaterale Widerstand von C wurde durch den an dieser Leitung befindlichen Quetschhahn reguliert und am Betrag des Minutenausflusses bei einer Totalspeisung des Systemes von 1800 cm pro Minute gemessen. Die mit dem Bolometer verbundene Gefäßstrecke war bei dieser Messung geschlossen. Die Widerstände erhalten die Nummern 2, 3, 4, 5 und die ihnen zugeordneten Durchflußvolumina betragen 500, 300, 250, 100, 0. Die Widerstände distal der Abnahmestelle der Querschnittsamplitude wurden durch Glasröhren verschiedener Länge vom Diameter 2 mm hergestellt. Diese Widerstände sind mit a, b, c und d bezeichnet, sie entsprechen Rohrleitungen von 0, 40, 80 und 160 cm. Die aus diesen Widerstandsrohren während einer Serie von je 20 hinter-

einander folgenden Pulsschlägen ausfließende Wassermenge ergibt den zahlenmäßigen Wert für das Durchflußvolumen, welches in derselben Zeit das bolometrisch kontrollierte Schlauchstück durchströmt.

Es gehört zum Wesen der volumbolometrischen Messung, daß der untersuchte Arterienabschnitt unter optimalen Stauungsdruck versetzt wird. Es ist dies der höchste Druck, bei dem noch maximale Querschnittsamplituden erhalten werden. Man erhält in diesem Moment den höchsten Energiewert für den Puls; der Elastizitätskoeffizient der Arterie wird dabei nach Frank gleich Null. Um diesen Anforderungen der Messung gerecht zu werden, wurde für jeden Versuch zuerst der optimale Stauungsdruck der künstlichen Arterie ausprobiert. Derselbe ist nicht eng begrenzt, so daß man, wie bei den Messungen am Menschen, eine Druckzone erhält, über die die Ausschläge sich auf gleicher Höhe halten, und deren Begrenzung nicht scharf ist. Es wurde konstatiert, daß eine sehr genaue Einstellung nicht erforderlich ist, da kleinere Unterschiede im Stauungsdruck keinen Einfluß auf das Durchflußvolumen ausüben,

Die beschriebene Einrichtung wird vervollständigt durch den an anderer Stelle (3) publizierten Totalisator. In der zweiten Hälfte meiner Versuche kam aber neben dem Totalisator noch der Volumbolograph zur Verwendung, ein Instrument, das ich im Laufe dieser Untersuchungen konstruierte. Die genauere Beschreibung desselben wird in einer besonderen, dieser Arbeit nachfolgenden Mitteilung gegeben werden, da meines Erachtens dieses Instrument nicht nur für die in dieser Arbeit beschriebenen Versuche sich eignete, sondern ein selbständiges Interesse im Sinne einer allgemeinen klinischen Anwendung, beanspruchen darf. Ich verweise in dieser Hinsicht auf die zweite Mitteilung. Die Eignung des erwähnten Volumschreibers zur Registrierung von Volumkurven des menschlichen Pulses dürfte aus den in der zweiten Mitteilung wiedergegebenen Originalvolumbogrammen zur Genüge hervorgehen. Um etwaige Unregelmäßigkeiten beim Erzeugen der Pulse zum Ausgleich zu bringen, wurde bei jedem Versuch die Summe von 20 hintereinanderfolgenden Pulsen zum Vergleich herangezogen. Die mitgeteilten Zahlen stellen Mittelwerte aus mehreren Versuchsserien dar.

Durchführung der Versuche.

Der Einzelversuch gestaltete sich so, daß nach Einstellung aller Registrierapparate bei geschlossenem Hahn H und Aufstellung der Gefäße zur Aufnahme der Durchflußvolumina bereits Pulse im Rhythmus des Metronoms erzeugt wurden. Dann wurde der Hahn H geöffnet, das Kymographion in Gang gesetzt und 20 Pulse aufgenommen. Nach dem letzten Pulse wurde H wieder geschlossen. Die während dieser Zeit in Meßzylindern am Ausgang der kollateralen und peripheren Leitung aufgefangenen Wassermengen ergaben die Durchflußvolumina der betreffenden Bahn für die 20 Pulse. Um die Wirkung hydrostatischer Druckdifferenzen auszuschalten befanden sich die Ausflußöffnungen in gleicher Höhe. Dann wurden

die Totalwerte der Querschnittsamplituden gemessen, bzw. durch Multiplikation eines Indexausschlages mit 20 berechnet, wenn der Totalisator wegen Aufnahme der Volumkurve nicht in Aktion trat. Zuletzt wurde die Druckkurve mittelst des Manometers geeicht.

Als Erläuterung der erhaltenen Ergebnisse meiner Versuche mögen die nachfolgenden Tabellen und Kurven dienen. Alle Flüssigkeitsmengen sind in ccm, alle Druckwerte in mm Hg angegeben.

1. Einfluß der zentralen Speisung (Schlagvolumen) auf die Querschnittsamplitude und das Durchflußvolumen (kollater. Widerstand 2 bis peripher. Widerstand a).

Tabelle 1.

Einfluß der Speisung (Schlagvolumen).

Speisung	Querschn.-Amplit.-Summe	Durchfluß-volumen des Manschetten-abschnitts	Kollateral. Durchfluß-volumen	Systol. Druck	Diast. Druck	Optimal. Stauungs-druck
600	2,9	8,9	79	38	34	38
1200	5,8	11,8	89	54	34	45
1800	6,8	12,0	91	66	34	50
2400	7,4	12,5	92	74	36	54

Die Abhängigkeit der Querschnittsamplitude und des Durchflußvolumens von der zentralen Speisung des Systems ergab bei den verschiedensten kollateralen und peripheren Widerständen (d. h. peripher vom Manschettenabschnitt), auf deren Wiedergabe hier verzichtet wird, ein durchaus eindeutiges Resultat. Sämtliche gemessenen Serienwerte zeigen eine gleichsinnige Änderung der Querschnittsamplitude und des Stromvolumens mit der zentral geförderten Flüssigkeitsmenge. Dabei steigt die periphere Strömung ungefähr parallel mit der Volumschwankung der untersuchten Ar-

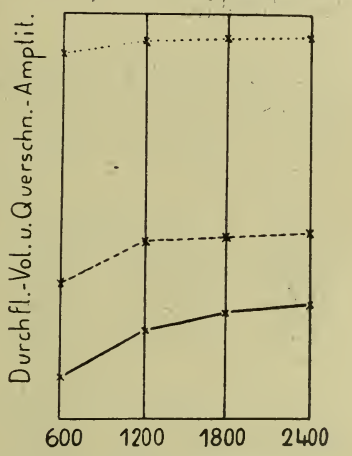


Fig. 2. Einfluß des Schlagvolumens auf Querschnittsamplitude und auf Durchflußvolumina durch Manschettenabschnitt und Kollateralabschnitt des Leitungssystemes. Man erkennt die gleichsinnige Veränderung der drei Größen.

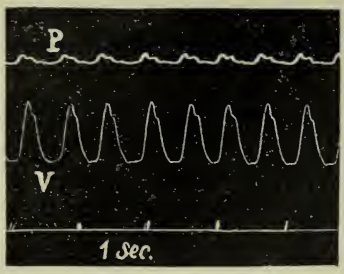


Fig. 3. Druck- und Volumkurve bei Speisung 600 ccm.

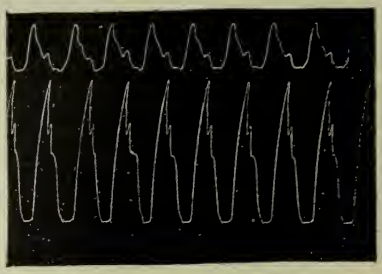


Fig. 4. Druck- und Volumkurve bei Speisung 2400 ccm.

terie während der kollaterale Kreislauf einen viel geringeren prozentualen Anstieg erkennen läßt. Es zeigt sich, wie übrigens in allen Versuchen, daß die Querschnittsamplitude ganz besonders von der Größe der Druckamplitude beeinflußt scheint, die mit der stärkeren systolischen Füllung rapid ansteigt. In der Differenz zwischen dem gemessenen systolischen Druck von 74 mm bei einer Minutenspeisung von 2400 und dem hydrostatischen Gefälle von 66,2 mm drückt sich der überwiegende Einfluß der dynamischen Wirkung aus. Der optimale Stauungsdruck weist ebenfalls einen entsprechenden Anstieg auf und bildet ein ziemlich gutes Maß für den Mitteldruck.

2. Einfluß des peripheren Widerstandes auf die Querschnittsamplitude und das Durchflußvolumen (Speisung 1260 und kollateraler Widerstand 2).

Tabelle 2.

Einfluß des peripheren Widerstandes.

Periph. Widerstand	Querschn.-Amplit.-Summe	Peripher. Durchfluß-volumen	Kollateral. Durchfluß-volumen	Systol. Druck	Diastol. Druck	Optimal. Stauungs-druck
a	5,8	17,0	76	58	22	44
b	6,45	14,9	78	60	23	44
c	6,5	12,6	80	58	24	44
d	6,5	11,0	78	58	24	44

Im Gegensatz zu der Abnahme der peripheren Durchströmung infolge erhöhten Widerstandes zeigen unsere Zahlen für die Quer-

schnittsamplitude eine Steigerung. Diese Divergenz zwischen den bolometrisch meßbaren Werten und dem Stromvolumen im untersuchten Gebiet ist offenbar eine Folge der mit wachsendem Widerstand zunehmenden Sperrung des Abflusses. Der kollaterale Kreislauf nimmt, wie zu erwarten war, auf Kosten des peripheren um ein weniges zu, während die Druckwerte sich auf ungefähr gleicher Höhe halten.

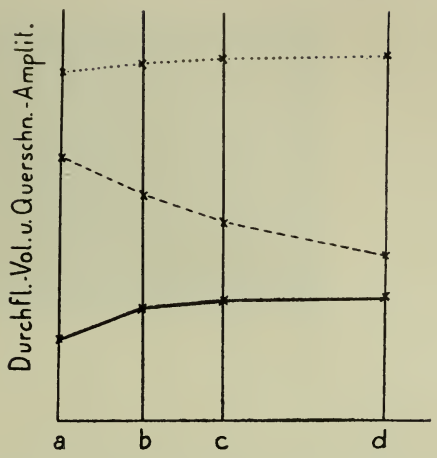


Fig. 5. Einfluß des Widerstandes peripher vom Manschettenabschnitt auf Querschnittsamplitude und peripheres Durchflußvolumen. Mit zunehmendem Widerstand vergrößert sich die Querschnittsamplitude und verringert sich der Durchfluß durch den Manschettenabschnitt (peripheres Durchflußvolumen).

3. Einfluß des kollateralen Widerstandes (Speisung 1800 und peripherer Widerstand 1).

Tabelle 3.

Einfluß der Widerstandsänderung im Kollateralabschnitte des Strömungssystemes.

Kollater. Widerstand	Querschn.-Amplit.-Summe	Peripher. Durchfluß-volumen	Kollateral. Durchfluß-volumen	Systol. Druck	Diastol. Druck	Optimal. Stauungs-druck
2	6,1	15,8	86	58	36	45
3	6,6	17,0	52	64	38	50
4	7,15	17,8	38,5	66	39	50
5	7,4	18,5	25	70	40	52
∞	7,45	23,0	0	78	40	55

Die Widerstandserhöhung der kollateralen Strombahn bewirkt, wie Fig. 6 und Tabelle 3 zeigen, eine gleichsinnige Vermehrung des peripheren Durchflußvolumens und der Querschnittsamplidute. Bei völligem Verschluß des Kollateralkreislaufes steigt das periphere Stromvolumen noch beträchtlich an, während die Querschnittsamplitude konstant bleibt.

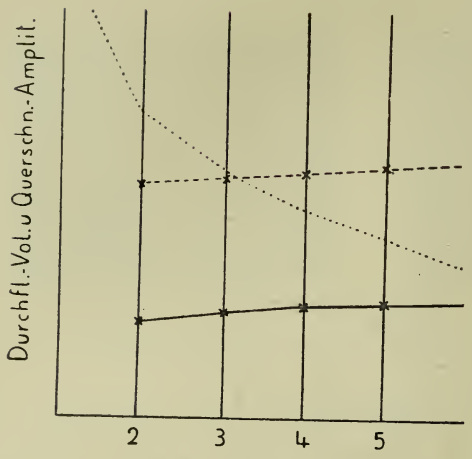


Fig. 6. Einfluß der Wiederstandsänderung im kollateralen Abschnitt des Strömungssystems. Mit steigendem Widerstand vergrößern sich Querschnittsamplitude und Durchfluß durch Manschettenabschnitt (peripheres Durchflußvolumen).

4. Einfluß der Pulsform (celer und tardus) auf die Querschnittsamplitude und das Durchflußvolumen.

Tabelle 4.

Einfluß der Pulsform (hierzu Fig. 7 u. 8).

Pulsform	Quernsch.-Amplit.-Summe	Peripher. Durchfluß-volumen	Kollateral. Durchfluß-volumen	Speisung	Kollat. Widerstand	Systol. Druck	Diast. Druck	Optimal. Stauungsdruck
celer	4,0	15,2	30	600	4	50	38	42
tard.	3,9	20,0	32			50	40	42
celer	5,8	11,8	87	1200	2	54	34	45
tard.	5,6	15,5	90			54	36	45
celer	6,8	12,5	91	1800	2	66	38	50
tard.	6,8	15,4	94			66	38	52

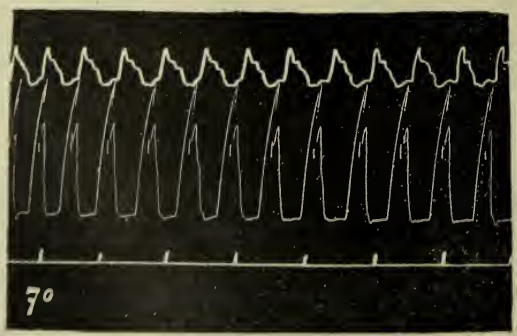


Fig. 7. Druck- und Volumkurve (Pulsus celer).

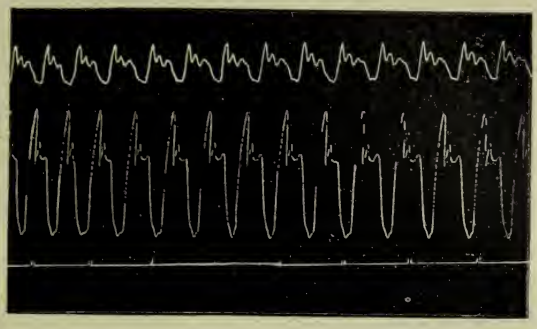


Fig. 8. Druck- und Volumkurve (Pulsus tardus).

Die Bedeutung dieser Versuchsreihe liegt darin, daß sie uns auf experimentellem Wege die Ursache aufdeckt, der zufolge die volumbolometrische Messung keinen Ausdruck für den absoluten Betrag des Stromvolumens darstellen kann. Während der systolischen Öffnungszeit der Arterie muß eine Flüssigkeitssäule mit bestimmter Geschwindigkeit in den untersuchten Abschnitt einströmen und die Wandung zur Entfaltung bringen. Es ist nun zu erwarten, daß, je länger die Entfaltung dauert (d. h. je langsamer der Druckabfall erfolgte, d. h. je tarder der Puls ist), ein um so größeres Stromvolumen hindurchtritt ohne daß dies in der Querschnittsamplitude zum Ausdruck kommt. Unsere Versuche und deren Interpretation führen uns also dazu, die Volumschwankungen bzw. Querschnittsschwankungen der unter Druck befindlichen Arterie und die das gestaute Gefäßgebiet durchströmenden Blutvolumina prinzipiell auseinander zu halten. Eine deutliche, gleichsinnige Abhängigkeit der beiden Größen von zum Teil denselben wesentlichen Faktoren des Kreislaufes — z. B. dem systolischen Füllungszuwachs des Systems (des Schlagvolumens) — ist vorhanden. Andere Faktoren hingegen können, wie wir gesehen haben, und wie aus der Überlegung der physikalischen Verhältnisse hervorgeht, eine andere Beeinflussung zustande bringen.

Die Frage der klinischen Verwertbarkeit der volumbolometrischen Messung wird durch diese Feststellungen keineswegs präjudiziert. Nur dürfen wir die damit erhaltenen Werte nicht mit dem unter der Manschette hindurch fließenden Stromvolumen identifizieren, das auf unblutigem Weg überhaupt nicht zu messen sein wird. (Auch die rechnerisch komplizierte kalorimetrische Methode von Stewart gibt nur Annäherungswerte.) Mit dieser

Präzisierung wird sich die Methode abfinden müssen. Ihr Schwergewicht liegt nicht in dem Erfassen einer absoluten Größe, wie ich das schon früher ausgesprochen habe (4), sondern in der Möglichkeit, mit großer Empfindlichkeit Änderungen an der Zirkulation zahlenmäßig zum Ausdruck zu bringen, die mit anderen Methoden nicht erkannt werden können.

Literaturverzeichnis.

1. Sahli, Über die Volummessung des menschlichen Radialispulses usw. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914. — Ders., Lehrbuch der klin. Untersuchungsmethoden 2, 1920. — 2. Hediger, Die Methode der Volumbolometrie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 88, 1 u. 2. — Ders., Volumbolometrische Messungen der Kreislaufwirkung einfacher und kohlensauter Bäder. Schweizer med. Wochenschr. 1920, Nr. 24. — 3. Ders., Die direkte Messung des Minutenpulsvolumens. Med. Klinik 1921, Nr. 17. — 4. Ders., Vortrag in der medin. Gesellschaft Basel. Schweizer med. Wochenschr. 1921, Nr. 21, S. 497.

Aus dem physiologischen Institut der Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. W. R. Heß).

Ein Volumbolograph.

Von

Dr. med. et phil. **Stephan Hediger.**

(Mit 1 Abbildung und 4 Kurven.)

Bei der Methode der Volumbolometrie geben die Exkursionen eines Index das direkte Maß für die Arterienentfaltung des untersuchten Gefäßgebietes unter dem systolischen Blutzuschuß. Es ist ein großer Vorteil der Methode, daß sie diese Entfaltung der Arterien in absolutem Maße zu messen gestattet und die minimalsten Unterschiede der einzelnen Pulsschläge sichtbar werden läßt. Welche Rücksichten uns bei der Beurteilung der angezeigten Volumänderungen als Maß für die periphere Zirkulationsgröße zu leiten haben, ist in der vorhergehenden Arbeit erwähnt worden.

Durch die Einführung eines Apparates, der die einzelnen Volumschwankungen automatisch speichert, ist es möglich geworden, die Minutensumme für die Messung an der Hand zum Vergleich zu bringen und auf diese Weise Änderungen der Zirkulation mit großer Genauigkeit aufzudecken, deren Darstellung bisher mit keiner Methode, auch nicht mit der Plethysmographie, in dieser Weise möglich war. Ich verweise in dieser Hinsicht auf meine Arbeit über die direkte Messung des Minutenpulsvolumens in der Med. Klinik 1921, Nr. 17.

Trotzdem mußte es als ein Nachteil der Methode empfunden werden, daß diese klinisch wichtigen Änderungen zwar zahlenmäßig zum Ausdruck kamen, jedoch nicht in objektiver Weise graphisch fixiert werden konnten. Sahli hat in seinem neuen Lehrbuch, Auflage 1920, II, 2, eine Anzahl photographisch aufgenommener Volumbogramme wiedergegeben, die aber infolge technischer Schwierigkeiten sehr mangelhaft ausfielen und ihn nach seinen eigenen Angaben veranlaßt haben, diese Methode wieder

aufzugeben und sie durch die Konstruktion des absoluten Volumbologramms zu ersetzen. Es leuchtet ein, daß eine solche Konstruktion ebensowenig befriedigen kann als die daselbst angegebene Umzeichnung der Sphygmogramme mit dem Sphygmometer nach Nenadovics. Die direkte Volumschreibung der Manschettenpulse scheiterte bisher an der Schwierigkeit, welche darin besteht, daß die Volumschwankungen in einem geschlossenen System unter Druck erfolgen, während die Aufschreibung dieser Schwankungen in gewöhnlichem Atmosphärendruck ohne elastische oder mechanische Gegenwirkung zu geschehen hat. Das Marey-Prinzip der Luftübertragung kann deshalb hier nicht zur Anwendung kommen.

Es ist mir nun gelungen, diese Schwierigkeit mit einem einfachen Instrument zu überwinden und da meines Wissens das Prinzip desselben bisher nicht angegeben worden ist, so soll der Apparat in den nachfolgenden Zeilen in seinen wesentlichen Teilen kurz beschrieben werden. Als Illustrierung seiner Leistungsfähigkeit sind am Schluß dieser Mitteilung einige mit demselben aufgenommene Kurven wiedergegeben. (Andere, mit Druckkurven zugleich aufgenommene Volumbologramme sind in der vorangehenden Arbeit enthalten.)

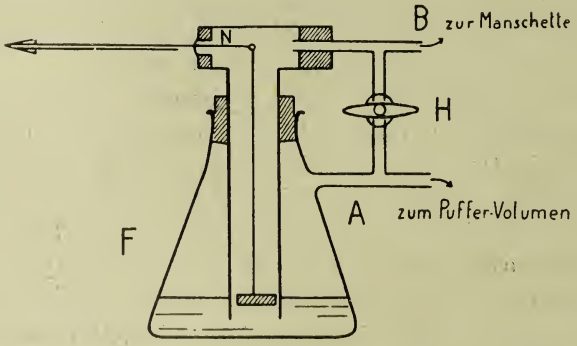


Fig. 1. Der Volumbolograph.

Der Volumbolograph besteht aus einem Gefäß in Form einer Flasche F, in deren weite Öffnung ein Glasrohr von T-Form luftdicht eingelassen ist. Der senkrechte Schenkel dieses Rohres, dessen lichte Weite 11—12 mm beträgt, taucht unten etwa 1 cm tief in Petroleum ein und enthält ein Korkscheibchen als Schwimmer. Der Kork trägt einen Strohhalm, der am oberen Ende mit einem quer gestellten verzinkten Stahldraht N artikuliert. Der obere Schenkel des

Glasrohres ist an seinem einen Ausgang durch einen durchlochten Gummistopfen geschlossen, dessen 5 mm weite Öffnung mit einer dünnen Gummimembran verklebt ist. Der Stahldraht durchsetzt diese Membran und ist an der Durchtrittsstelle mit einem Tropfen Paragummilösung luftdicht verkittet. Diese Stelle dient dem Draht als Aufhänge- und Drehpunkt. Das freie Ende desselben wird mit einem feinen Strohhalm, der eine Schreibspitze trägt, versehen. Das Innere des T-Stückes kommuniziert durch die Röhre B mit dem Manschettenvolumen während der Flaschenansatz A die Luft in F mit dem großen Puffervolumen verbindet. Zur Ingangsetzung des Instrumentes genügt es, den Hahn H zu schließen. Die Manschettenpulse gelangen dann nur in das T-Stück und teilen dem Schwimmer die Volumschwankungen mit, die sich auf den Zeiger übertragen. Die Schreibung erfolgt bei jedem Manschettendruck mit gleicher Präzision.

Der Vorteil des Schwimmers vor einem Pistonrekorder, der nach demselben Prinzip konstruiert werden könnte, besteht in der geringeren Reibung des Schwimmers, aber auch darin, daß er eine Ruhelage besitzt infolge der Einstellung auf das Flüssigkeitsniveau. Die gesamte bewegte Masse des Systems beträgt im Maximum 0,25 g. Da bei Wahl eines genügend großen Puffervolumens der elastische Widerstand der Luft praktisch dahinfällt, so erhält man mit diesem Schreiber eine reine Volumregistrierung, die den genauen Ausdruck der Volumschwankungen des Bolometerindex darstellt. Die Schreibspitze erhält durch sanftes Anpressen an das Kymographion die nötige Führung. Zur Vermeidung eines zu hohen Trägheitsmomentes darf der Strohhalm des Zeigers nicht zu lange gewählt und die Berußung der Schreibfläche nicht zu dicht gemacht werden.

Einige Volumbologramme mögen die Präzision der Schreibung dartun, die unseres Erachtens für klinische und physiologische Zwecke vollkommen exakt genug ist. Es kommen dabei nicht nur die Traube-Hering'schen und S. Maier'schen Wellen sehr deutlich zur Erscheinung, sondern das Bologramm deckt auch Einzelheiten auf, die bei einer Druckkurve nicht zum Vorschein gebracht werden können. Durch Eichung der Kurven läßt sich das Volumen für jeden Puls an der Höhe des Ordinatenabstandes ausmessen (s. Fig. 2).

Es wird die Aufgabe weiterer Untersuchungen sein, mit Hilfe dieses Verfahrens Aufschlüsse an der gesunden und kranken Zirkulation zu suchen d. h. die erhaltenen Volumbologramme deuten zu lernen. Aus einem Vergleich sphygmographischer und bolo-

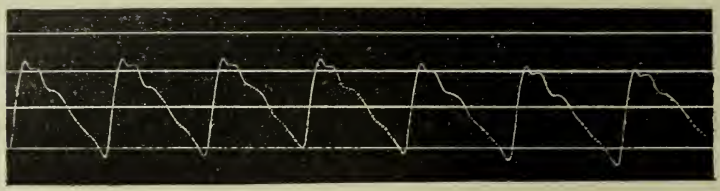


Fig. 2. Volumbologramm mit Volumeichung. Äquidistanz der Abszissen: 0,1 ccm.

graphischer Kurven hat sich aber jetzt schon ergeben, daß die Volumbolographie der bisherigen Registrierung des Pulses überlegen ist. Es ergibt sich dies unter anderem auch aus Kurven pathologischer Fälle, deren Aufnahme ich der Freundlichkeit des Oberarztes der medizin. Klinik, Herrn Dr. Liebmann, verdanke. Als Beispiel diene das Volumbologramm und das gleichzeitig aufgenommene Sphygmogramm einer Mitralinsufficienz.

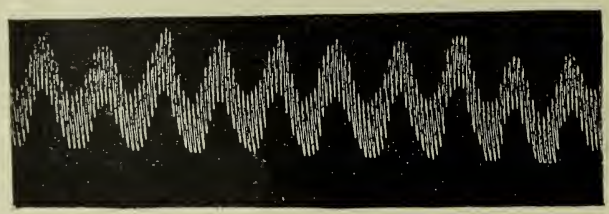


Fig. 3. Volumbologramm bei langsamem Gang des Kymographions. Hering'sche Wellen.

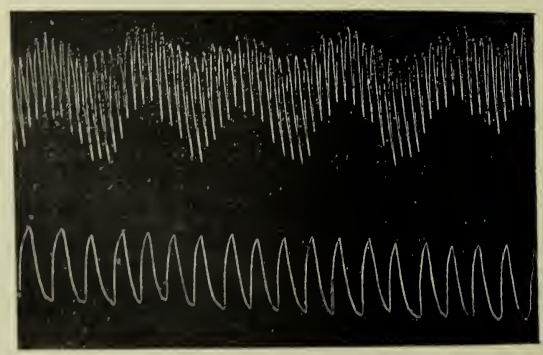


Fig. 4. Volumbologramm mit Registrierung der Atmung. S. Maier'sche Wellen.

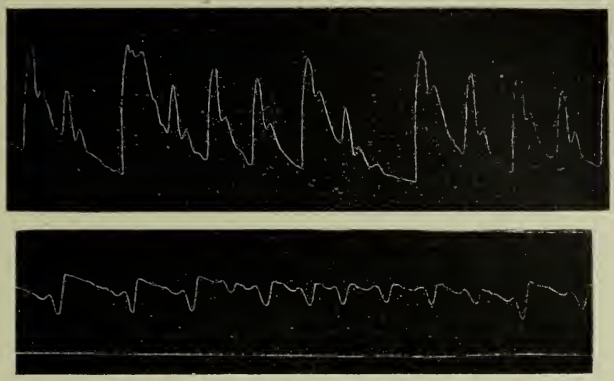


Fig. 5. Volumbologramm (oben) und Sphygmogramm einer Mitralinsufficienz. 53 jähr. Mann. Manschettenstauungsdruck: 90 mm.

Ich glaube, daß wir vom weiteren Ausbau der Volumbolometrie, insbesondere demjenigen der hier zum ersten Male beschriebenen Volumbolographie noch manche wertvolle Bereicherung unserer klinischen und physiologischen Kenntnisse erwarten dürfen. Zu einer endgültigen Beurteilung der Methodik ist es nötig, durch klinische Anwendung derselben soviel Erfahrungsmaterial beizubringen, daß die Deutung der Kurven von einer gesicherten Basis aus erfolgen kann.

Aus der 2. med. Universitätsklinik München.
(Direktor: Prof. Fr. Müller.)

Der Stickstoffhaushalt im Greisenalter.[1])

Von

G. R. Heyer.

Im Verlauf von Untersuchungen, die Stoffwechselstörungen bei verschiedenen Krankheitszuständen betreffen, stellte sich uns das Bedürfnis heraus, auch über den Stickstoffhaushalt von Individuen, die nicht dem mittleren Lebensalter angehören, genauere Kenntnisse zu erhalten. Mir ist die Aufgabe zugefallen, mich mit dem Studium des N-Stoffwechsels im Senium zu beschäftigen. Es kann nicht ohne weiteres angenommen werden, daß sich dieser mit dem von Personen des mittleren Lebensalters deckt; man könnte sich denken, daß er — infolge der im Senium verminderten biologischen Prozesse — geringer wäre; oder auch, daß er — infolge Versagens der auf Sparsamkeit zielenden Umsetzungen — oberhalb der für den Erwachsenen bekannten Maße läge.

Die bislang vorliegenden Untersuchungen früherer Autoren genügen nicht. Sie haben sich meist darauf beschränkt festzustellen, ob mit (ihren Anschauungen nach) „mäßigen Eiweißmengen" auch der Greis auskäme. So gab v. Limbeck (1) ca. 0,303 g N pr. d. und kg (d. h. etwa 73 g Eiweiß täglich), Pfeiffer und Scholz (2) noch mehr; Uhlmann (3) erzielte mit einer täglichen Gabe von

1) Die ausführlichen Tabellen über die in dieser Arbeit niedergelegten Stoffwechseluntersuchungen konnten im Text nicht abgedruckt werden, da die Herstellung der Tabellen mit außergewöhnlich hohen Kosten verbunden ist. Da jedoch die Einsicht in die Tabellen für die kritische Würdigung der Arbeit notwendig sein kann, so hat sich die Verlagsbuchhandlung auf Anregung der Herausgeber entschlossen, derartige Tabellen photographisch zu reproduzieren und eine Reihe von Abdrücken dem Autor zur Verfügung zu stellen. Diejenigen Leser, welche die ausführlichen Zahlen der vorliegenden Arbeit kennen zu lernen wünschen, können Abzüge davon vom Autor gegen Erstattung der Selbstkosten auf Wunsch beziehen.

4,36 g N noch eine positive Bilanz; zu etwa dem gleichen Resultat kam E. Koch (4) bei einer Untersuchung im Armenhaus Helsingfors (im Mittel 106 g Eiweiß täglich). In einer 1901 erschienenen Untersuchung Kövesis (5) bekamen die alten Leute tägliche Stickstoffmengen von 10,34—16,58 g (d. h. pr. d. ca. 70 g Eiweiß bzw. ca. 0,235 g N pr. d. und kg) und erzielten dabei lebhaften Ansatz von Eiweiß. Der Kalorienbedarf ist hier stets reichlich gedeckt. So sorgfältig und in vieler Hinsicht aufschlußreich diese Arbeiten auch sind, so können sie doch eine einwandfreie Antwort über den tatsächlichen Eiweißumsatz nicht geben. Denn abgesehen davon, daß die Versuchsperioden vielfach zu kurz sind, wissen wir heute, daß das normale Individuum mittleren Lebensalters wenigstens für eine Zeit seinen Stickstoffbedarf mit viel geringeren Mengen von Nahrungseiweiß decken kann, als jene Untersucher verfüttert haben, wenn mit den N-freien Anteilen der Nahrung ausreichend Kalorien gegeben werden. Ferner folgt aus den neueren Arbeiten — vor allen Rubner's (6) —, daß man über das zur stofflichen Erhaltung nötige Maß von Eiweiß nicht so sehr dadurch genaues erfährt, daß man überhaupt N-Einnahme und -Ausgabe in irgendein Gleichgewicht bringt, sondern man hat hierzu zweierlei festzustellen: erstlich die geringste Eiweißmenge, mit der bei konstantem Körpergewicht eine $\pm$ N-Bilanz erzielt werden kann: das minimale Stickstoffgleichgewicht, oder es ist bei praktisch stickstofffreier Kost diejenige N-Ausscheidung zu bestimmen, die nach Ausschwemmung alles noch retinierten Eiweißes erfolgt: die sog. „Abnützungsquote". Beides sind nur theoretisch identische Werte.

Wir gingen von der Annahme aus, daß der % Eiweißgewichtsanteil des Körpergesamtgewichtes beim mittleren Lebensalter und beim Greis der gleiche sei, die gefundenen N-Werte sich also, aufs Körperkilogramm bezogen, direkt vergleichen lassen.

Die Versuchspersonen wurden in gleiche und gleichbleibende Lebensbedingungen gebracht; sie hielten sich während des ganzen Versuchs im Zimmer auf, in dem sie sich so weit bewegen durften und bewegten, wie das ihr Wunsch war. Nach ihrer Gewohnheit lagen sie viel im Bett. An Kalorien gaben wir, da wir den tatsächlichen Bedarf hier nicht feststellen können, soviel, daß bei dem eher herabgesetzten Bedarf des alten Individuums (vgl. Kövesi, Uhlmann, Sondén und Tigerstedt (8) ihre Menge sicher mehr als ausreichte.[1]) Die Aufnahme der Kost und der — auf

1) Herrn Prof. Fischler vom Lebensmittelamt möchte ich auch bei dieser

500—750 ccm rationierten — Flüssigkeit erfolgte unter genauer Beobachtung aller gebotenen Kautelen, ebenso die Untersuchung des Urins bezüglich Eiweiß, Zucker und N.[1]) Die Stickstoffmengen der Nahrung wurden mittels Analyse bestimmt.

Zur Errechnung der Stickstoffbilanz wurde die im Kot ausgeschiedene Menge von der täglich gegebenen N-Zufuhr abgezogen, also unter Zugrundelegung der tatsächlichen Stickstoffaufnahme. Daß dabei die aus den Darmsekreten, also aus dem Körper und nicht aus der Nahrung stammende Menge mit einbezogen wird, wissen wir wohl, glauben aber, so bei den — z. T. durch die reichliche Kh.-Kost bedingten — größeren Stickstoffverlusten mit dem Kot am sichersten zu gehen. Bei der Errechnung der „Abnützungsquote" ist der mit der Nahrung gegebene N in Abzug gebracht.

Die Versuchspersonen waren alte Leute von 64—72 Jahren (3 Männer, 1 Frau), denen zufolge genauer klinischer Untersuchung außer physiologischen Alterserscheinungen und -beschwerden nichts fehlte. Lediglich der 64jährige Schilling litt an Gastritis chron. (ehemaliger Potator). Insbesondere war die Temperatur stets normal. Die Nieren waren geprüft und gesund. Das Gebiß war ausreichend. Der Ernährungszustand sämtlicher Versuchspersonen war befriedigend, etwaiges durch vorherigen N-Hunger vorhandenes Bedürfnis nach Eiweißansatz war auszuschließen, da sie vor Versuchsbeginn alle schon längere Wochen im Krankenhaus in Verpflegung standen.

Versuche.

I. V.-P.: Peschel, August, 71 Jahre, 1,68 m groß.

1. Versuch: Stickstoffgleichgewicht.

Aus äußeren Gründen mußte der Versuch abgebrochen werden, ehe völliges Stickstoffgleichgewicht erreicht war. Es wurde fast erzielt bei täglich 4,11 g (= pro kg 0,062 g) N; es dürften 4,95 (= 0,071) zur völligen $\pm$-Bilanz gereicht haben (Tabelle 1).

2. Versuch: Abnützungsquote.

Der durchschnittliche tägliche N-Verlust betrug 2,44 g = pro kg 0,037 g (Tabelle 2).

Die kalorimetrische Bestimmung ergab als Kalorienverlust im Kot bei Versuch 1:

Gelegenheit für sein großes Entgegenkommen bei der Zuweisung der nötigen Nahrungsmittel meinen Dank aussprechen.

1) Herr cand. med. Cerf hat mich dabei vielfach liebenswürdig unterstützt.

Versuchstag 1—17: 5,7 %, Tag 18—22: 5,4 %,
bei Versuch 2: Tag 1—7: 3,8 %,
die Verluste hielten sich also in den üblichen Grenzen, müssen bei Versuch 2 sogar ausgesprochen niedrig genannt werden.

II. V.-P.: Baumgärtner, Karl, 68 Jahre, 1,62 groß.

1. Versuch: Abnützungsquote (hauptsächl. Sauerkraut-Kohlrabikost).
2. Versuch: Abnützungsquote (hauptsächl. Kartoffelkost), direkt anschließend.
3. Versuch: Abnützungsquote (hauptsächl. Kartoffelkost) nach 14 Tagen Zwischenraum mit tägl. 2,14 g N.

Der durchschnittliche tägliche N-Verlust betrug in

Versuch 1: 2,35 = pro kg 0,038 g
„ 2: 1,97 = pro kg 0,032 g
„ 3: 1,65 = pro kg 0,026 g.

Wir nehmen den letzten Wert, weil von der längsten Periode stammend, als maßgeblich an (Tabelle 3 – 5).

III. V.-P.: Schilling, Franz, 64 Jahre, 1,70 groß.

1. Versuch: Stickstoffgleichgewicht.

N-Gleichgewicht wurde erzielt bei tägl. 4,35 g N = pro kg 0,0707 g N. Gelegentliche Untersuchungen ergaben 89—96 % $\dot{U}N$ (Tabelle 6).

2. Versuch: Abnützungsquote (direkt an vorigen Versuch anschließend).

Der tägl. N-Verlust betrug im Durchschnitt: 3,24 g = pro kg: 0,052. Gelegentliche Untersuchungen ergaben 73—77 % $\dot{U}N$ (Tabelle 7).

IV. V.-P.: Stuckert, Elise 72 Jahre, 1,55 groß.

Versuch: Stickstoffgleichgewicht.

Stickstoffgleichgewicht ist erzielt mit tägl. 4,37 g N = pro kg: 0,105 g N. Gelegentliche Untersuchungen auf $\dot{U}N$ ergaben:

Versuchstag VI: 86 % des Gesamt-N.
„ XI: 85 % „ „
„ XII: 74 % „ „
„ XX: 62 % „ „

Der NH_3 schwankte um 0,3— 1,0 % (Tabelle 8).

Ich stelle die gefundenen Werte nochmals zusammen:

Abnützungsquote und N-Gleichgewicht.

Name	Gewicht in kg	Abnützungsquote gr N		N-Gleichgewicht bei g N	
		insges.	pro kg	insges.	pro kg
Peschel	65,0	2,44	0,037	ca. 4,95	0,071
Schilling	61,5	3,24	0,052	4,35	0,071
Baumgärtner	61,5	1,65	0,026	—	—
Stuckert	41,5	—	—	4,37	0,105

Die Höhe des Urin-N verhält sich nach verschiedenen Autoren bei Menschen mittleren Lebensalters bei N-freier Kost, wie folgende Tabelle zeigt:[1])

Nr.	Versuchstag	Urin in g N	Körpergew. in kg	N pro kg	Autor
1	10	3,8	64,0	0,059	Folin
2	4	3,76	69,7	0,053	Landergren
3	5	3,5	70.5	0,049	Folin
4	4	3,04	62,4	0,048	Landergren
5	5	2,7	55.7	0,048	Folin
6	8	3,12	63,5	0,048	Klemperer
7	7	3,34	71,3	0,046	Landergren
8	7	2,42	57,5	0,042	Roehl
9	12	2,6	64,0	0,040	Folin
10	8	2,51	65,0	0,039	Klemperer
11	—	2,98	76,2	0.039	Thomas
12	6	2,01	88,0	0,031	af Klerker
13	7	1,84	58,0	0,031	Sivén

Rechnen wir zum Vergleich mit dieser Zusammenstellung nicht, wie das bisher geschah, um zu möglichst exakten Ergebnissen zu kommen, die N-Bilanz, sondern nur die durchschnittliche N-Abgabe so erhalten wir für

Peschel	Schilling	Baumgärtner	
3,70	4,17	2,56	Urin-N in g
0,055	0,067	0,041	Urin-N pro kg.

Es ist nach Rubner's Vorgang üblich, die Eiweißmengen entsprechend ihrem fiktiven kalorischen Wert im %-Verhältnis zur Gesamtkalorienmenge anzugeben (dies ist eine rein theoretische Berechnung, da es sich ja gerade um nicht kalorisch, sondern stofflich verwendete Nährsubstanz handelt). Bei unseren Versuchspersonen wurde das N-Gleichgewicht erreicht mit: Bei Peschel 4,1 %, Schilling 3,6 %, Stuckert 5,1 % Eiweißkalorien der — überreichlich gegebenen — Gesamtkalorien der Nahrung.

Unsere gefundenen Werte liegen für die Abnutzungsquote innerhalb des Durchschnittes an dessen oberer Grenze. Auch die Stickstoffmengen, mit denen wir unsere Versuchspersonen auf das minimale Gleichgewicht brachten, weichen von den beim Erwachsenen neuerlich gefundenen Werten nicht ab (vgl. z. B. die Ergebnisse Jansen's (10) an unserer Klinik). Lediglich die Versuchsperson Stuckert zeigt einen vielleicht etwas hohen Wert. Auffallend

1) Citiert nach Thomas, Über die biol. Wertigkeit der Stickstoffsubstanzen. Arch. f. Physiol. 1909, S. 244.

waren uns die besonders großen Schwankungen im Urin-N während aller Perioden. Deshalb haben wir auch geglaubt, die Perioden möglichst lang nehmen und die jeweiligen Resultate nicht wie das sonst vielfach geschieht nach dem letzten Tag der Periode, sondern als Durchschnitt der Gesamtperiode ansetzen zu sollen. —

Abnutzungsquote und minimales N-Gleichgewicht decken sich nicht, es bedurfte größerer N-Zufuhr, als dem N-Verlust bei eiweißloser Kost entsprach, um N-Gleichgewicht zu erzielen.

Der naheliegende Schluß, daß dem Eiweißansatz des wachsenden Individuums und dem auffallend konstanten Eiweißhaushalt des Erwachsenen ein Eiweißabbau im Senium entspreche, wird durch die mitgeteilten Versuche nicht bewiesen, wenn es auch vielleicht bemerkenswert ist, daß unsere Werte an der oberen Grenze der Norm liegen. Gäbe es aber auch tatsächlich einen vermehrten Eiweißabbau des alten Individuums, so würde es schwer halten, ihn im Stoffwechselversuch zu fassen: die auf die Versuchsperioden treffende Menge vermehrt ausgeschiedenen Eiweißes ist zu gering und liegt weit unter der Fehlergrenze. Aufschluß aus weiteren Untersuchungen ist erst zu erwarten, wenn wir klarer wissen, was die sog. „Abnutzungsquote“ eigentlich physiologisch bedeutet.

Bislang gilt vor dem Problem der senilen Involution immer noch der Satz Fr. Müller's (11), „daß es bisher noch nicht gelungen ist, für eine so alltägliche Erfahrungstatsache, wie sie das Altern und der Tod der Lebewesen darstellen, eine befriedigende Erkenntnis zu gewinnen.“

Literatur.

1. Zeitschr. f. klin. Med. 1894, Bd. XXVI, S. 437. — 2. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 63, 1899. — 3. Internat. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ern.Strg. 1912, III, 239. — 4. Skand. Arch. f. Physiol. 25, 1911. — 5. Centralbl. f. inn. Med. 1901, Nr. 5. — 6. Vgl. bes. Das Probl. d. Lebensdauer . . . München 1908. — 7. Arch. f. Physiol. Suppl.-Bd. z. Jahrg. 1910. — 8. Skand. Arch. 1895, VI, cit. nach Koch (4). — 9. Centralbl. f. inn. Med. 1901, Nr. 21. — 10. Deutsches Arch. f. i. Med. Bd. 124, S. 1. — 11. Volkmann's Samml. klin. Vorträge Nr. 79, 1915.

Aus der medizin. Klinik R. Jaksch-Wartenhorst in Prag.

Über den Reststickstoffgehalt des Blutes bei arteriosklerotischen Hypertonien, ein Beitrag zur Kenntnis der Nierenfunktion bei der benignen Nierensklerose.

Von

Dr. **Otto Klein.**

Den Ausgangspunkt für die Untersuchungen, deren Resultate im Nachstehenden niedergelegt sind, bildete die Frage nach der Nierenfunktion bei den Fällen dauernder arteriosklerotischer Hypertonie. Dieses Problem ist in den letzten 3 Jahrzehnten, wie kaum ein zweites, Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Der Grund, weshalb dieses Problem so sehr im Vordergrunde des allgemeinen Interesses von Pathologen und Klinikern stand und auch heute noch steht, ist wohl in der Bedeutung zu suchen, die es für die allgemeine Pathologie besitzt. Fällt doch die Frage nach der Pathogenese der arteriosklerotischen Nierenerkrankungen und der arteriosklerotischen Hypertonie mit der Frage nach der Pathogenese der Hypertonie überhaupt zum Teil wenigstens zusammen. Allerdings wird die Frage nach der Rolle der Nierenerkrankung bei der Genese der arteriosklerotischen Hypertonie, die wohl in gewissem Sinne den Kernpunkt des Problems bildet, von der Mehrzahl der Autoren, aber durchaus nicht von allen als erledigt angesehen. Es herrscht die Anschauung vor, daß die Genese der Hypertonie unabhängig ist von Veränderungen in der Niere. Es ist dies nicht der Ort, auf die historische Entwicklung der Frage einzugehen. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß bekanntlich die Vertreter der letzt erwähnten Anschauung die permanente hohe arteriosklerotische Hypertonie als Ausdruck und Folge einer Systemerkrankung sämtlicher kleinen Arterien des großen Kreislaufes ansehen (Arterio-Kapillarfibrosis, Arteriolosklerose, permanente Hypertonie, allgemeine vaskuläre Hypertonie, essentieller Hoch-

druck, Arteriosklerose der präkapillaren Arterien, Müller,[1]) Jores,[2]) Münzer,[3]) Pal,[4]) R. Schmidt,[5]) Krehl,[6]) Huchard, Gull u. Sutton u. a.). Den dem entgegengesetzten Standpunkt vertritt am konsequentesten Romberg[7]) und seine Schule (Fischer[8]), Savada[9]), Harpuder[10])). Nach dieser Anschauung kommt die Blutdrucksteigerung bei Arteriosklerose auf demselben Wege zustande, wie bei der Nephritis. In beiden Fällen sind Veränderungen der Niere die unerläßliche Bedingung für das Zustandekommen der Hypertonie. Einen zwischen den genannten beiden Anschauungen in gewisser Hinsicht vermittelnden Standpunkt nehmen Volhard[11]) und Fahr[12],[13]) (ähnlich früher bereits v. Leyden[14]) ein. In ihren in vielen Fragen der modernen Nierenpathologie Richtung gebenden Monographien weisen die genannten Autoren unter gleicher Berücksichtigung anatomischer und klinischer Tatsachen auf die engen Beziehungen zwischen Veränderungen am Gefäßapparat der Niere und dem Vorkommen von Hypertonie hin, welche sowohl bei der akuten, diffusen Glomerulonephritis, als auch bei den primären angiogenen Sklerosen in die Augen fallende sind. Diese widerstreitenden Ansichten über die Rolle der Niere bei der Pathogenese des Krankheitsbildes der arteriosklerotischen Hypertonie gaben uns die Anregung zu unseren Untersuchungen. Da wir vom rein klinischen Standpunkte an die Frage herantraten, führte unser Weg bei der Bearbeitung dieser Frage vor allem zur Untersuchung der Nieren-

1) Fr. v. Müller, im Lehrb. d. inn. Med. (v. Mehring-Krehl) X. Aufl. 1918, Bd. 2, S. 89. — Verhandl. der deutschen pathol. Ges. 1905.

2) Jores, Virch. Arch. Bd. 178, S. 396; ebenda Bd. 181, S. 568; ebenda Bd. 221, S. 14; Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 94, S. 1.

3) Münzer, Med. Klin. 1910, S. 924; Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 7, S. 157; Wiener klin. Wochenschr. 1910, Nr. 38.

4) Pal, Med. Klin. 1909, S. 1312 u. S. 1356; Med. Klinik 1919, S. 662.

5) R. Schmidt, Med. Klinik 1916, S. 765 u. S. 992.

6) Krehl, Die Erkrankungen des Herzmuskels 2. Aufl., S. 394 ff.

7) v. Romberg, Lehrb. d. Krankh. d. Herz. u. d. Gefäße 1909, S. 439 ff.; ebenda S. 81 u. 129. Verhandl. d. 21. Kongr. f. inn. Med. 1904, S. 60.

8) Fischer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 109, S. 470.

9) Savada, Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 425.

10) Harpuder, Deutsche Arch. f. klin. Med. Bd. 129, S. 74.

11) F. Volhard, Die doppels. hämat. Nierenerkrank. (im Handb. f. inn. Med. v. Mohr-Stähelin, III. Bd., S. 1298.

12) Volhard u. Fahr, Die Brigt'sche Nierenkrankh. Berlin 1914.

13) Fahr, Virch. Arch. Bd. 195, S. 228.

14) v. Leyden, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 2, S. 148, 152—154.

funktion. Selbstverständlich — das geht aus den nachstehenden Ausführungen hervor — mußte auch das gesamte klinische Symptomenbild mit in die Untersuchung und Beurteilung des einzelnen Falles herbeigezogen werden. Doch ist ja schon seit langem bekannt, wie arm oft gerade die arteriosklerotischen Nierenerkrankungen an deutlichen klinischen Symptomen renaler Natur sind. Wie oft findet sich bei Obduktionen anatomisch das ausgesprochene Bild der Granularatrophie der Niere, ohne daß man in der Zeit, während welcher man den Kranken beobachten konnte, jemals Albuminurie, Zylindrurie oder sonst ein renales Symptom hätte feststellen können. Auch mit der Funktionsprüfung steht es ganz ähnlich. Auch hier werden oft deutliche Störungen der Funktion vermißt, oft werden solche nur zeitweise gefunden und erweisen sich bei wiederholter Untersuchung als vorübergehender Natur. Auf diese Verhältnisse wurde in fast allen modernen Arbeiten, die sich mit dieser Frage befassen, immer wieder hingewiesen.

Volhard und Fahr[1]) unterscheiden unter den echten angiogenen Nierensklerosen bekanntlich zwei Formen. Die eine die sog. blande Nierensklerose oder blande Hypertonie, von Volhard[2]) auch gutartige Sklerose genannt, mit normaler Nierenfunktion und vorwiegend kardiovaskulärem Symptomenbild (Herzhypertrophie, Hypertonie eventuell deren Folgen: Herzinsufficienz, Hämorrhagia cerebri usw.) und die maligne Sklerose oder Kombinationsform, bei der die renalen Züge im Krankheitsbild (Albuminurie, Zylindrurie, Hyposthenurie, Polyurie, N-Retention, Retinitis albuminurica, sowie sämtliche anderen Symptome renaler Funktionsstörung bis zur kompletten Niereninsufficienz mit Isothenurie und echt urämischen Symptomen) mehr oder weniger oft mit in den Vordergrund treten. Auch bei Strauß[3]) findet sich eine ähnliche Scheidung der Fälle mit sufficienter Nierentätigkeit (eudynamische anazotämische Form) und solcher mit gestörter Nierenfunktion (adynamische, azotämische Form). Ribbert,[4]) Volhard (l. c.) und Fahr (l. c.) nehmen an, daß beiden Formen auch anatomisch verschiedene Prozesse zugrunde liegen. Während es sich bei der benignen Form der Nierensklerose mit intakter Funktion bloß um arteriosklerotische Veränderungen des Gefäßapparats handelt, soll bei der malignen Sklerose oder Kombinationsform noch ein zweites Moment hinzu-

1) l. c.
2) l. c. S. 1637 ff.
3) H. Strauß, Nephritiden. II. Aufl. 1917, S. 13.
4) Ribbert, Deutsche med. Wochenschr. 1916, S. 37.

kommen: eine mehr weniger entzündliche Veränderung der Intima der kleinen Nierenarterien, die einer Endarteritis obliterans, ähnlich wie sie bei der diffusen Glomerulonephritis beobachtet wird, nahe kommt, mit konsekutiver stärkerer Reaktion im Parenchym und Interstitium der Niere, hervorgerufen durch die noch stärkere Einengung der Gefäßlumina und den daraus resultierenden noch stärkeren Zirkulationsdefekt. Die Ätiologie soll bei der blanden Nierensklerose nach Fahr[1]) mit der Ätiologie der Arteriosklerose überhaupt zusammenfallen, während bei der malignen Form noch ein anderer ätiologischer Faktor, der die obliterierende Endarteritis verursacht, hinzukommt; insbesondere sollen hier Lues, Blei u. a. ätiologische Momente in Betracht kommen. Gegen die scharfe Trennung dieser beiden Formen als zwei dem Wesen und der Ätiologie nach verschiedene Krankheitsbilder wurde vielfach, so namentlich von anatomischer Seite (Löhlein,[2]) Jores[3]), Stellung genommen und vor allem auf den einheitlichen Charakter der anatomischen Veränderungen bei beiden Formen hingewiesen. Die Verschiedenheit der klinischen Symptomenbilder soll nur eine quantitative Verschiedenheit in der Intensität und Extensität der anatomischen Veränderungen des Gefäßapparates der Niere zur Grundlage haben. Ist dem so, so ist zu erwarten, daß auch in den klinischen Krankheitsbildern alle Übergänge und Abstufungen zwischen beiden Formen vorkommen und auch hier die Grenze keine scharfe ist. Darauf ist in letzter Zeit von klinischer Seite wiederholt hingewiesen worden, daß Übergänge vorkommen und daß im konkreten Fall die Zugehörigkeit zu einer der beiden Krankheitsformen oft nur schwer entschieden werden kann (Maschwitz u. Rosenberg,[4]) Rosenthal,[5]) Munk,[6]) u. a.). Namentlich in betreff der Nierenfunktion wird zugegeben, daß auch bei der benignen Form Störungen derselben vorkommen. Allerdings werden diese bei der benignen Form mehr auf Rechnung des kardialen Faktors gesetzt (Abnahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in der Niere, Stauungsniere, Volhard,[7]) Machwitz u. Rosenberg).

1) Fahr, Münchener med. Wochenschr 1918, S. 493. — Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 336.

2) Löhlein, Med. Klinik 1916, S. 741 ff.

3) l. c. Bd. 221, S. 14.

4) Machwitz u. Rosenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1916, S. 1188 u. 1219.

5) O. Rosenthal, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 153.

6) Munk, Nephrosen, Nephritiden und Schrumpfnieren 1918, S. 288 u. 300.

7) l. c. S. 1671—1676.

Die Untersuchungen der Nierenfunktion bei arteriosklerotischen Hypertonien unternahmen wir also im Hinblick auf zwei Fragen: ob bei den Fällen von arteriosklerotischer Hypertonie im allgemeinen Störungen der Nierenfunktion in der Regel vorkommen und ob man daraus Schlüsse auf das Vorhandensein einer Nierenaffektion bzw. einer Affektion des Gefäßapparates der Niere ziehen kann, und ob vom klinischen Standpunkt aus, also im Hinblick auf die Nierenfunktion, in der Tat Fälle mit intakter Nierenfunktion (benigne Formen) von solchen mit gestörter Funktion (maligne Formen) zu scheiden sind. Unsere Untersuchungen bezogen sich naturgemäß vor allem auf die benignen Formen. Bei den malignen Formen, jenen Fällen, bei denen also deutliche renale Symptome bestehen, ist ja das Vorhandensein einer Nierenerkrankung feststehend. Wir haben eine Anzahl von solchen Fällen nur des Vergleiches halber mit untersucht. Hauptsächlich betreffen aber unsere Untersuchungen jene Fälle von Hypertonie, die in das Gebiet des als genuine Hypertonie oder benigne (blande) Nierensklerose bezeichneten Krankheitsbildes fallen. Denn nur hier ist die Rolle der Nierenerkrankung oder besser der Nierengefäßveränderungen unklar und das Vorhandensein von Nierenfunktionsstörungen in Frage gestellt. Es ist auch das hierher gehörige Material vor allem geeignet, auf die Frage der Beziehung zwischen Hypertonie und Nierenerkrankung, soweit dies vom klinischen Standpunkt überhaupt möglich ist, einiges Licht zu werfen. Als solche in diesen Rahmen gehörige Fälle haben wir jene angesehen, wie sie durch die von den meisten Autoren gegebene Charakterisierung des Krankheitsbildes mehr oder weniger scharf umgrenzt werden. Es handelt sich um Fälle von permanenter mittelhoher oder hoher Hypertonie (über 160 mm R-R Maxim.), ohne deutliche renale Symptome mit annähernd normaler Akkommodationsbreite der Niere, was das spezifische Gewicht des Urins betrifft. Mäßige oder geringgradige Albuminurie und Zylindrurie waren bei manchen dieser Fälle dauernd, bei manchen vorübergehend vorhanden. Echte Retinitis albuminurica fehlte, dagegen waren bei einer Anzahl von ihnen arteriosklerotische Veränderungen der Netzhautgefäße, Blutungen usw. nachweisbar. Es handelte sich also hier um klinische Bilder, die mehr den Eindruck einer Gefäß- bzw. einer Herzgefäßerkrankung als den einer Nierenerkrankung machten.

Wir schieden unter diesen Fällen sorgfältig jene aus, bei denen sich manifeste Symptome cardialer Insuffizienz, wie Stauungserscheinungen in den großen Körpervenen oder gar Ödeme zeigten. Wir taten dies

deshalb, weil bei der in solchen Fällen vorhandenen Stauungsniere (Volhard[1]) eo ipso Funktionsstörungen vorkommen und sich daher aus den Resultaten der angestellten Funktionsprüfung keine Schlüsse auf die primäre rein renale Funktionsschädigung ziehen lassen. Außerdem spielen ja gerade bei cardialer Stauung andere extra-renale, ganz unkontrollierbare Momente eine Rolle. Eine Ausnahme machen einige in der Zusammenstellung ausdrücklich als solche vermerkte Fälle, bei denen wir Funktionsprüfungen vornahmen, wiewohl bei ihnen, allerdings meist erst terminal Herzinsufficienz und cardialer Hydrops bestand. Was die Prüfung der Nierenfunktion selbst betrifft, so legten wir das Hauptgewicht auf die Bestimmung des RN-Gehaltes des Blutes. Denn gerade die Höhe des Reststickstoffes im Blute ist, wenn man gewisse Einflüsse (Eiweißzerfall, Fieber usw. s. weiter unten) ausschließen kann, am wenigsten von extrarenalen Faktoren abhängig, durch deren Einwirkung die Beurteilung der Nierenleistung auf Grund der anderen Funktionsprüfungsmethoden so sehr erschwert, ja oft unmöglich gemacht wird. Die Höhe des RN im Blute, ist, wenn man jene störenden Momente ausschließen kann, demnach am meisten von allen durch die Methoden der Nierenfunktionsprüfung feststellbaren Werten von der Nierenleistung abhängig; daß dies allerdings nicht ganz der Fall ist, haben neuere Untersuchungen gezeigt. Wir wollen später darauf zurückkommen. Wir haben getrachtet bei den einzelnen Fällen möglichst oft zu verschiedenen Zeitpunkten RN-Bestimmungen vorzunehmen. Denn bei dem starken Wechsel, den subjektives Befinden und objektive Symptome, und hier wiederum besonders der Blutdruck bei den Fällen von arteriosklerotischer Hypertonie zeigen, schien es uns wichtig, möglichst oft und zu verschiedenen Zeiten die Höhe des RN-Spiegels zu bestimmen, um so ev. auch vorübergehende Störungen der Nierenfunktion aufzudecken. Die übrigen Methoden der Nierenfunktionsprüfung wandten wir in einer Anzahl von Fällen an, bei allen konnten wir es schon aus äußeren Gründen nicht tun.[2]) Wir wandten sie vor allem dort an, wo klinische Symptome, der erhöhte RN-Spiegel, die Möglichkeit nahe legten, daß auch die anderen Methoden der Funktionsprüfung Störungen aufdecken dürften.

Was die Methode der RN-Bestimmungen betrifft, so benutzten wir die von Oszacki[3]) angegebene Methode der Eiweißfällung mit Uranylacetat und die N-Bestimmung nach Kjeldahl. Der Vorgang ist dabei folgender: Eine bestimmte Menge Blutserum (20 ccm) wird vierfach mit Aqu. destil. verdünnt, hierauf läßt man eine der Menge des verwendeten Blutserums gleich große Menge Uranylacetats ($1^1/_2$%ige Lösung) zufließen; nach vollendeter Eiweißfällung wird gut durchgemischt und dann filtriert. Im Filtrate wird der N nach Kjeldahl bestimmt. Die Gründe weshalb wir diese Methode angewandt haben, waren folgende: 1. Ist das Uranylacetat ein Reagens, das uns jederzeit in genügender Menge zur Verfügung stand; bei der großen Zahl von Bestimmungen

1) l. c. S. 1671—1676.

2) Es wurden diese Methoden bei den Fällen angewendet, die dauernd in klin. Beobachtung waren.

3) Oszacki, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 77, S. 1.

fiel dieser Umstand natürlich sehr ins Gewicht. 2. Hat die Methode den Vorteil, daß sie bei Verwendung von nicht allzu großen Mengen Blutserums — nach Angaben Oszacki's genügen 15—20 ccm — genaue Resultate liefert. Dieser Umstand war insbesondere deshalb für die Wahl dieser Methode ausschlaggebend, weil wir ja unsere Fälle wiederholt untersuchten und es uns natürlich wünschenswert erschien, die Kranken nicht allzuviel Blut verlieren zu lassen.

Nach dieser Methode bestimmten wir also den gesamten nicht koagulablen Stickstoff. Eigene Harnstoffbestimmungen im Serum, so wie Bestimmungen des Amidosäurestickstoffes, Blutindikans, usw. führten wir im allgemeinen nicht aus. Denn es kam uns ja nur darauf an, aus der Höhe des jeweils gefundenen RN-Spiegels auf die Nierenfunktion zu schließen; mit der Feststellung der quantitativen Vermehrung der einzelnen Stoffe des RN hätten wir gar nicht mehr erreicht, als mit der Bestimmung des gesamtem RN. Denn aus der überaus großen Literatur über das quantitative Verhalten des RN, als auch über das relative Verhältnis der einzelnen chemischen Bestandteile des RN zueinander unter normalen und pathologischen Verhältnissen konnten wir nur entnehmen, daß bei Niereninsufficienz der RN im Blute erhöht ist. Über das Vorherrschen der einen oder der anderen chemischen Komponente sind die Resultate der verschiedenen Untersuchungen auch heute noch different. Überwiegend zeigen jedoch die meisten Untersuchungen, daß der Harnstoff quantitativ den größten Anteil am RN besitzt, eine Tatsache auf die Jaksch[1]) bereits vor langer Zeit hingewiesen hat. Nach Jaksch beträgt bei Niereninsufficienz der Anteil des Ü ungefähr 90 % des gesamten Nichteiweißstickstoffs, nach Strauß[2]) beträgt der Anteil des Harnstoffs 75 % des gesamten RN, nach Volhard[3]) 50—60 %, nach Hohlweg[4]) 60 %. Fast alle aber stimmen darin überein, daß bei Erhöhungen des RN infolge von Niereninsufficienz der Anteil des Harnstoffs am gesamten RN bedeutend anwächst (nach Volhard bis zu 80 bis 90 % des gesamten RN). Doch wollen wir nicht unerwähnt lassen, daß sich in neueren Arbeiten zum Teil dem widersprechende Resultate vorfinden; so fand Ullmann,[5]) daß bei Niereninsufficienz der Anteil der Nichtharnstoffkomponente des RN relativ zunimmt. Auch Chabanier und Galhardo[6]) fanden, daß bei Niereninsufficienz der Nichtharnstoffanteil des RN relativ ansteigt. Jedenfalls kennen wir nach dem heutigen Stande der Forschung noch keine bestimmte Substanz, der man unter den bei Niereninsufficienz retinierten Stoffen bei der Erzeugung der klinischen Symptome eine Hauptrolle zuerkennen könnte. Dies gilt sogar von jenen höchsten Graden von Niereninsufficienz mit

1) Jaksch, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 24, S. 401. — Festschr. f. Leyden 1902, S. 194.

2) l. c. S. 74.

3) l. c. S. 1192 u. 1388. (Die Angaben der 3 letzten Autoren beziehen sich auf normale Nierenfunktion.)

4) Hohlweg, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 104, S. 216.

5) Ullmann, Würzburger Abhandl. aus dem Geb. d. prakt. Med. (u. d. Ref. i. Zentralbl. f. d. ges. inn. Med. Bd. 20, 1920.

6) Compt. rend. de la soc. de biol. Bd. 83, S. 723.

RN-Erhöhung, die mit dem Symptomenbild der echten Urämie einhergehen. Hier scheint allerdings die Rolle des Harnstoffs schon wegen des so starken Anstiegs seiner relativen Beteiligung am gesamten RN eine sehr große zu sein (Volhard[1]). Bei den nicht so hochgradigen Erhöhungen des RN, wie wir sie bei unseren Fällen mit vorübergehender Funktionsstörung meist nur mäßigen Grades fanden, glaubten wir uns mit der Bestimmung des gesamten RN begnügen zu können, ohne das Verhältnis der einzelnen chemischen Komponenten zu berücksichtigen. Mit den meisten Autoren (Strauß,[2]) Volhard,[3]) Siebeck[4]) u. a.) sahen wir 40—50 mg RN pro 100 ccm Blut als obere Grenze der Norm an, was den von Jaksch für den Blutharnstoff angegebenen Werten vollkommen entspricht (0,05—0,06 g auf 100 ccm Blut). Was das Ausgangsmaterial betrifft, so nahmen wir die Bestimmungen im Blutserum vor.[5]) Es ist ja der RN-Gehalt des Serums von dem des Gesamtblutes nur wenig verschieden. In betreff des Harnstoffs enthält das Serum nur etwas mehr Ü als das Gesamtblut (Jaksch l. c., Philipp[6]); doch fallen diese überaus geringen Differenzen nicht ins Gewicht. Hinsichtlich der Quantität des Ausgangsmaterials wäre noch zu sagen, daß wir meist 15—20 ccm Serum verarbeiteten. Es wurden stets Doppelbestimmungen vorgenommen und stets zur Kontrolle der Enteiweißung eine 3. Probe angesetzt, nach dem Abfiltrieren des Uranylacetateiweißniederschlages wurde das Filtrat auf Eiweiß mit der Heller'schen Probe, sowie auf Biuretreaktion geprüft. Was die weitere Verarbeitung betrifft, so bestimmten wir den N-Gehalt des Filtrates nach Kjeldahl.[7]) Als Vorlage und zur Titration benützten wir $n/_{20}$ Säure, bzw. $n/_{20}$ Lauge,[8]) da auf diese Weise die Ablesungsfehler verringert und die Genauigkeit der Titrationsresultate erhöht wurde. Die Normallösungen waren auf Oxalsäurenormallösung eingestellt. Was die Genauigkeit der Gesamtresultate betrifft, so betrug die Differenz zwischen den zwei zusammengehörigen Doppelbestimmungen höchstens 4 %; Bestimmungen die stärker differierten, wurden nicht verwertet. Erwähnt sei noch, daß je nach einer Anzahl von Bestimmungen eine Leerbestimmung zur Feststellung des N-Gehaltes der Reagenzien vorgenommen wurde. Das Blut wurde stets am Morgen oder Vormittag 2—3 Stunden nach einem eiweißarmen Frühstück entnommen (durch Aderlaß). Wiewohl nach Strauß[9]) u. a.

1) l. c. S. 1192.

2) l. c. S. 66 u. 67.

3) l. c. S. 1192.

4) Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 116, S. 58; die Beurteil. u. Behandl. d. Nierenerkrank. 1920, S. 38 u. 39.

5) Auch Volhard empfiehlt die RN-Bestimmungen im Serum vorzunehmen (l. c. S. 1196).

6) Philipp, Med. Klin. 1913, S. 912.

7) Bei der Ausführung hielten wir uns an die von Jaksch (l. c.) in seiner Diagnostik gegebenen Vorschriften, s. Jaksch, Klinische Diagnostik, 6. Aufl., S. 484 ff. u. S. 502.

8) Statt $n/_4$-Lösungen, wie sie bei der Bestimmung des Gesamt-N im Harn verwendet werden.

9) l. c. S. 68 u. 69.

die Eiweißaufnahme durch die Nahrung normalerweise einen nur geringen Einfluß auf den RN-Gehalt des Blutes ausübt, haben wir doch vorsichtshalber jene Regel eingehalten. Die meisten von den klinisch beobachteten Kranken standen unter ausgesprochen eiweißarmer Diät.

Wir wollen hier nun eine kurze Zusammenstellung der Resultate unserer Untersuchungen folgen lassen, so gut dies eben bei der Enge des zur Verfügung stehenden Raumes möglich ist. Zunächst von den bei unseren Fällen gefundenen Werten für die Höhe des RN-Spiegels im Blute! Wir haben im Ganzen bei 54 Fällen von typischer benigner Nierensklerose zu verschiedenen Zeiten die Höhe des RN-Spiegels bestimmt. Es wurden bei diesen Fällen im Ganzen 192 Bestimmungen (384 Doppelbestimmungen) vorgenommen, d. s. also durchschnittlich für den einzelnen Fall 4 Bestimmungen.

Dabei gab es allerdings Fälle (12 an der Zahl) bei denen aus äußeren Gründen nur 1—2 Bestimmungen vorgenommen werden konnten. Anderseits haben wir dafür bei einer Anzahl von Fällen 6—7 mal, bei einem Fall sogar 8 mal zu verschiedenen Zeitpunkten die Höhe des RN im Blute bestimmt. Die meisten von den Fällen befanden sich in klinischer Beobachtung, eine geringe Zahl von ihnen stand in ambulatorischer Behandlung. Die Zeitdauer, durch welche die einzelnen Fälle in Beobachtung standen, so wie die Intervalle nach denen der RN-Gehalt des Blutes immer wieder bestimmt wurde, war bei den einzelnen Fällen verschieden. Es handelte sich bei uns natürlich darum, möglichst oft zu verschiedenen Zeitpunkten bei den einzelnen Fällen RN-Bestimmungen vorzunehmen. Daß wir da von verschiedenen Momenten, insbesondere auch von äußeren Umständen abhängig waren, liegt an der Hand. Dies um so mehr, als wir uns bemühten, Momente, welche auf die Höhe des RN- im Blute Einfluß nehmen konnten, möglichst auszuschalten (s. weiter u.). Die meisten Patienten wurden immer wieder für einige Zeit auf die Klinik aufgenommen, manche wurden, nachdem sie eine Zeitlang an der Klinik in Beobachtung gestanden hatten, ambulatorisch weiter beobachtet. Die Beobachtungsdauer betrug bei unseren Fällen durchschnittlich 4—6 Monate, bei einigen allerdings nur 6 Wochen, bei anderen wiederum über 1 Jahr, bei zweien sogar 18 Monate. Die Intervalle zwischen je zwei Bestimmungen betrugen bei den einen Fällen 2—3 Wochen, bei anderen mehr bis zu 2—3 Monaten.

Was die Resultate betrifft, so fielen von den 192 Bestimmungen 119 in den Bereich des Normalen (50 mg als obere Grenze angenommen); bei 73 Bestimmungen (also ungefähr in $^1/_3$ sämtlicher Bestimmungen) wurden erhöhte Werte für den RN im Blute ge-

1) Krankengeschichten konnten leider wegen Raummangel nicht aufgenommen werden; auch eine tabellar. Zusammenstellung der Fälle mit den klin. Symptomen, Resultaten der Nierenfunktionsprüfung und RN-Werten mußte aus demselben Grunde entfallen (Anm. b. d. Korrektur).

funden. Wichtiger und instruktiver erscheint uns aber die Betrachtungsweise, wie sich die verschiedenen Resultate der Bestimmungen auf die Fälle verteilen. Wir kamen zu dem Ergebnis, daß von den 54 zu verschiedenen Zeitpunkten untersuchten Fällen von benigner Nierensklerose nur in 17 Fällen (d. i. also in nicht ganz $^1/_3$ der Fälle) ein ständig normaler Wert für den RN im Blute gefunden wurde — bei allen zu den verschiedenen Zeiten vorgenommenen Bestimmungen. Bei den übrigen 37 Fällen (also in rund $^2/_3$ der Fälle) wurde zum mindesten 1mal (in einem Zeitpunkt), bei vielen aber 2—3mal ein erhöhter Reststickstoffgehalt im Blute gefunden.

Als Beispiel seien hier 2 Fälle angeführt.

1. Patientin M. Sch., 66 Jahre alt, an leichten Asthmaanfällen und Stenokardie leidend, Zeichen von Hypertrophie des linken Ventrikels und Arteriosklerose der Aorta; Blutdruck zwischen 200/135 bis 155/96 mm (Riva-Rocci) schwankend, im Harn zeitweise Spuren von Eiweiß und Zylinder, zeitweise Polyurie, meist Nykturie, im Wasserversuch überschießende Wasserausscheidung, leichte Einschränkung (1024) im Konzentrationsversuch. RN-Gehalt des Blutes

am 22. XII.: 49,0 mg pro 100 ccm Blut,
„ 10. I.: 34,6 „ „ „ „ „
„ 29. I.: 63,0 „ „ „ „ „
„ 9. II.: 84,0 „ „ „ „ „
„ 23. II.: 44,8 „ „ „ „ „

2. Patientin Marie M., 54 Jahre alt, an Asthma, Kopfschmerzen und Druckgefühl auf der Brust leidend, Hypertrophie d. l. Ventrikels, Arteriosklerose der Aorta; Blutdruck zwischen 240/160 und 190/125 mm Hg (Riva-Rocci) schwankend, zeitweise Polyurie und Nykturie, meist Eiweiß und Zylinder. RN-Gehalt

am 30. IV.: 44,2 mg pro 100 ccm Blut,
„ 29. IX.: 57,4 „ „ „ „ „
„ 2. XI.: 22,4 „ „ „ „ „
„ 6. I.: 42,0 „ „ „ „ „
„ 16. III.: 25,2 „ „ „ „ „
„ 2. IV.: 63,0 „ „ „ „ „
„ 12. V.: 46,0 „ „ „ „ „

Die gefundenen pathologischen Werte bewegten sich in der überwiegenden Mehrzahl zwischen 55—75 mg, die Erhöhungen waren also nur mäßige, doch immerhin waren sie deutlich. (Bei Vergleichsbestimmungen von Nierengesunden haben wir niemals, zu keiner Zeit derartige Erhöhungen des RN-Gehaltes im Blute gefunden.) Nur in wenigen Fällen stieg der Wert über 80 mg hinauf; bei 3 Fällen überstieg die Höhe des RN-Spiegels je einmal 90 mg, bei einem Falle 100 mg. Bei den ersten zwei Fällen

konnten Herzinsufficienz, Stauung in den Körpervenen und Stauungsniere ausgeschlossen werden, bei letzterem waren sie vorhanden und mögen wohl zu der besonders starken Erhöhung des RN-Spiegels (106 mg) beigetragen haben. Es sei hier noch erwähnt, daß auch unter vielen noch als normal anzusehenden gefundenen Werten bei unseren Fällen ein auffallend großer Teil an der oberen Grenze der Norm stand, in dem sich hier der RN-Gehalt des Blutes zwischen 40—50 mg bewegte.

Zusammenfassend können wir also sagen, daß bei den von uns untersuchten 54 Fällen von benigner Nierensklerose der RN-Gehalt des Blutes zu verschiedenen Zeiten ein verschiedener war, und zwar derart, daß bei ein und demselben Fall zu verschiedenen Zeiten einmal ein normaler, das anderemal ein pathologisch erhöhter RN-Gehalt im Blute gefunden wurde. Wir konnten also bei unseren Fällen ein Schwanken des RN-Spiegels im Blute konstatieren. Wir glauben, daß diese Schwankungen des RN-Spiegels im Blute bei den Fällen von arteriosklerotischer Hypertonie wohl nur renal bedingt sein können, hervorgerufen durch eine zu verschiedenen Zeiten verschiedene Nierenfunktion, in dem Sinne, daß die zeitweise feststellbaren periodischen Erhöhungen des RN-Spiegels durch vorübergehende Störungen der Nierenfunktion verursacht werden. Um dies zu beweisen, ist es notwendig, erstens andere Ursachen für eine Erhöhung des RN im Blute auszuschließen und zweitens zu sehen, ob andere Zeichen oder Symptome gestörter Nierentätigkeit bei unseren Fällen festzustellen waren.

Ad. 1. Als andere sozusagen extrarenale Ursachen für eine Erhöhung des RN im Blute könnten in Betracht kommen: a) Erhöhter Eiweißzerfall infolge Fieber, anderer konsumierender Prozesse im Körper, Schwitzprozeduren, hochgradige körperliche Anstrengungen, parenterale Eiweißzufuhr usw. b) Cardiale Stauung, und c) übermäßige Eiweißzufuhr durch die Nahrung. Alle diese Momente konnten wir bei unseren Fällen zu der Zeit, wo wir den RN-Gehalt im Blute bestimmten, mit Sicherheit ausschließen. Fieberhafte Kranke, solche mit konsumierenden Prozessen, epileptischen Anfällen gab es unter den Fällen, bei denen wir unsere Untersuchungen vornahmen, nicht; sie wurden von vornherein ausgeschlossen. Schwitzprozeduren, die wie neuere Untersuchungen zeigen, den RN-Gehalt des Blutes beeinflussen können (Löwy u. Mendel),[1]) ebenso körperliche Anstrengungen wurden von den Kranken, bei denen wir Untersuchungen vornahmen, vermieden. Fälle mit cardialer Insufficienz verbunden mit Stauung in den Körpervenen und Stauungsniere,

1) J. Löwy u. R. Mendl, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 136, 112.

wurden, wie schon erwähnt, im allgemeinen ebenfalls von unseren Untersuchungen ausgeschlossen. In einigen untersuchten Fällen kam es allerdings terminal zu Herzinsufficienz und cardialem Hydrops, doch wurden in diesem Zustand gewöhnlich keine Bestimmungen des RN-Gehaltes mehr vorgenommen. Bei strenger Kritik können wir sagen, daß bei höchstens 3—4 von den gefundenen erhöhten Werten für den RN die cardiale Stauung und deren Folgen (Stauungsniere) beim Zustandekommen des Anstieges des RN eine Rolle gespielt hat. Auch hier, so glauben wir, war dies nur teilweise der Fall; denn wir haben bei einigen Fällen von cardialer Insufficienz (meist Klappenfehler) wiederholt den RN-Gehalt des Blutes bestimmt — bei Kranken, welche verschiedene Abstufungen cardialer Dekompensation und cardialer Hydropsie zeigten, — und gefunden, daß hier der Anstieg des RN-Spiegels meist ein nur mäßiger ist und oft überhaupt erst dann eintritt, wenn die cardiale Stauung schon eine gewisse zeitlang bestanden hat. Bei unseren Kranken war aber, abgesehen von jenen erwähnten Ausnahmen von einer cardialen Stauung (Stauung in den Venen des Körperkreislaufes und Stauungsniere) keine Rede. Die cardialen Symptome, die manche unserer Fälle zeigten, bestanden meistens in Stenocardie und Atemnot, jenem Asthma der Hypertoniker, das durch vorübergehendes Erlahmen des linken Ventrikels gegenüber dem hohen Blutdruck hervorgerufen wird und mit einer Stauung im kleinen Kreislauf einhergeht — leichteste Grade von relativer Insufficienz des muskelstarken Herzens (Volhard).[1]) Es bleibt hier naturgemäß bei ungestörter Tätigkeit des rechten Ventrikels eine Stauung im großen Kreislauf und in der Niere aus; somit konnte auch bei unseren Fällen die Stauungsniere nicht die Ursache für den Funktionsausfall bilden.

Auch übermäßige Eiweißzufuhr durch die Nahrung konnte nicht die Ursache für den zeitweise gefundenen Anstieg des RN im Blute bei unseren Fällen sein. Wir erwähnten schon, daß fast alle unsere Kranken unter eiweißarmer Diät standen und daß die Blutentnahme durch Aderlaß stets am Morgen erfolgte. Außerdem gilt es ja als charakteristisch für die gut funktionierende Niere, daß trotz alimentärer Belastung der RN-Spiegel im Blut eine mehr weniger strenge Stabilität zeigt, welche durch prompte Akkommodation der Niere in der Ausscheidung der N-haltigen harnfähigen Stoffe gewährleistet wird. Eine durch alimentäre Eingriffe zutage tretende größere Labilität des RN-Spiegels spricht ja schon für einen gewissen Grad von Störung der Nierenfunktion (Strauß,[2]) Widal,[3]) Ambard,[3]) Siebeck (l. c.)).

Da wir nun alle anderen Ursachen für den Anstieg des RN-Spiegels im Blute ausschließen mußten, bleibt uns nur die Annahme übrig, ihn als durch eine Störung der Nierenfunktion verursacht zu erklären.

---

1) l. c. S. 1662.
2) l. c. S. 69.
3) Cit. nach Volhard.

Ad. 2. Wir glauben uns zu dieser Erklärung unserer Resultate um so mehr berechtigt, als wir auch mit den anderen Methoden der Nierenfunktionsprüfung bei unseren Fällen Zeichen von gestörter Nierentätigkeit finden konnten. Allerdings wiesen dieselben nur auf einen geringgradigen Funktionsausfall hin. Die Ausschläge waren hier bei weitem nicht so deutlich, wie sie durch die Resultate der Bestimmung des RN-Spiegels aufgedeckt wurden. Wir haben bereits erwähnt, daß bei den meisten unserer Fälle zeitweise Albuminurie und Cylindrurie bestand.[1]) Die Eiweißmenge war meist gering, die Zylinder in spärlicher Anzahl; doch wurden unter den 54 Fällen bei 46 wenigstens einmal während der ganzen Beobachtungsdauer Eiweiß und Zylinder im Harn gefunden. Wir wollen hier betonen, was ja auch sonst bekannt ist, daß diese Symptome, wie bei Schrumpfnierenkranken überhaupt, so auch bei unseren Fällen ausgesprochen periodischen Charakter zeigten und oft nur zeitweise gefunden wurden. Von den verschiedenen heute üblichen Methoden der Nierenfunktionsprüfung wandten wir außer der Bestimmung des RN im Blute folgende an: Wasser- und Konzentrationsversuch[2]), bestimmten in den konzentriertesten Portionen den Kochsalz- und den $\dot{U}$- beziehungsweise Gesamt-N-Gehalt. In einigen Fällen nahmen wir die Belastung mit Kochsalz (10 g) und Harnstoff (20 g) vor, und verfolgten die Ausscheidung, schließlich stellten wir in einigen Fällen den Milchzucker und Jodkaliversuch an. Von den übrigen Funktionsprüfungsmethoden (Farbstoffproben, Methylenblau, Phenolsulfophtalein usw.) machten wir bei unseren Fällen keinen Gebrauch. Es herrscht ja heute allgemein die Auffassung, daß für die Beurteilung der Nierenfunktion bei beiderseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen die Prüfung der Ausscheidung der körpereigenen Stoffe (Wasser, NaCl und $\dot{U}$) genügt und deutlichere und klarere Resultate liefert als die Prüfung mit körperfremden Stoffen. Durch letztere gewinnt man für die Beurteilung der Nierenfunktion im allgemeinen keine neuen Gesichtspunkte, die man nicht durch Anstellung der Funktionsprüfung mit körpereigenen Substanzen erhalten würde. Der Wasser- und Konzentrationsversuch wurde nach den Angaben von Strauß[3]) und Volhard[4]) in der bekannten Weise angestellt: Um 8 Uhr morgens wurden $1\,^1/_2$ l Wasser getrunken und in den durch 4 Stunden halbstündig entleerten Harnportionen Harnmenge und spez. Gewicht bestimmt; anschließend wurde der Konzentrationsversuch vorgenommen (ab 8 Uhr morgens wurde von den Kranken keine Flüßigkeit mehr eingenommen) und hier wiederum in den 1 stündig entleerten Harnportionen Menge und spez. Gewicht bestimmt. In Fällen, wo wir den Eindruck hatten, daß der Verdünnungsversuch auf den Ausfall des anschließenden Konzentrationsversuch von Einfluß war (verzögerte Wasserausscheidung, Ödembereitschaft) wurde letzterer nochmals ohne voran-

1) Bei den meisten bestand ausgesprochene Nykturie.

2) Die Funktionsprüfungsmethoden wurden bei den meisten klinisch beobachteten Fällen angewandt.

3) l. c. S. 34.

4) l. c. S. 1197.

gehenden Wasserversuch angestellt. Die Resultate des Wasserversuches waren in nicht ganz 50 % der Fälle, in denen er angestellt wurde, als normal anzusehen. Von den übrigen Fällen zeigten ungefähr 30 % überschießende Wasserausscheidung (Typ. I), bei den übrigen 20 % war die gesamte Ausscheidung der 1 ½ l zwar in 4 Stunden vollendet, doch war die Ausscheidungskurve eine etwas flache (Typ. II); in den ersten 2 Stunden waren hier kaum 50 % der aufgenommenen Flüssigkeit ausgeschieden. Eine direkt ungenügende, ausgesprochen protrahierte Wasserausscheidung sahen wir nur in einem Fall. Störungen des Konzentrationsvermögens sahen wir im ganzen bei 1 Drittel der darauf untersuchten Fälle. Doch handelte es sich ebenso wie bei den Störungen des Verdünnungsvermögens nur um solche geringen Grades. Wir konnten dabei 2 Typen unterscheiden; bei der einen Art von Störung wurde das sonst als normal geltende Maximum der Konzentration (spez. Gewicht: 1028—1030) überhaupt nicht erreicht, bei der anderen Art wurde es zwar erreicht, jedoch in einem viel späteren Zeitpunkt als es normalerweise erreicht wird. Es handelte sich hier also offenbar um eine verzögerte Ausscheidung der festen harnpflichtigen Stoffe oder besser um eine etwas torpide Anpassungsfähigkeit der Niere in bezug auf Ausscheidung derselben (Harnstoff?). Bei den Fällen des ersten Typus war das Maximum der Harndichte, die im Konzentrationsversuch erreicht wurde, 1023—1026, also eine deutliche, wenn auch geringe Störung! Bei den Fällen des II. Typus wurde die maximale Konzentration statt um 6 Uhr abends, wie dies in normalen Fällen zu sein pflegt, erst um 8 Uhr abends oder gar erst in der Nachtportion erreicht.

Wir lassen hier die Resultate des Wasser- und Konzentrationsversuches bei 2 Fällen, von denen jeder ein Beispiel für je einen der beiden Typen darstellt, folgen. In beiden Fällen wurden von 7^h 30 bis 8^h morgens 1 ½ l Wasser getrunken und von da ab keine Flüssigkeit an dem Tage eingenommen.

Verdünnungsversuch

Typ. I. (Franz Sch.)			Typ. II. (Franziska K.)		
Portion um	Harnmenge	spez. Gew.	Portion um	Harnmenge	spez. Gew.
8^h	550 cm^3	1003	8^h	440 cm^3	1009
8^h 30	136 „	1003	8^h 30	490 „	1002
9^h	122 „	1002	9^h	330 „	1001
9^h 30	100 „	1001	9^h 30	ø „	—
10^h	130 „	1002	10^h	230 „	1004
10^h 30	288 „	1004	10^h 30	ø „	—
11^h	70 „	1006	11^h	ø „	—
11^h 30	58 „	1012	11^h 30	ø „	—
12^h	45 „	1012½	12^h	ø „	—

Konzentrationsversuch

Typ. I.			Typ. II.		
Portion um	Harnmenge	spez. Gew.	Portion um	Harnmenge	spez. Gew.
1h	100 cm³	1014	1h	ø	—
2h	55 „	1017	2h	ø	—
3h	54 „	1018	3h	ø	—
4h	55 „	1018	4h	235 cm³	1018
5h	55 „	1019	5h	ø	—
6h	42 „	1020	6h	ø	—
7h	38 „	1021	7h	ø	—
8h	27 „	1025	8h	90 cm³	1019
Nachtportion	274 „	1024	Nachtportion	215 „	1030

Diese hier angeführten Beispiele stellen gewiß Extreme dar, doch ließen sich die meisten von der Norm abweichenden Resultate bei unseren Fällen in einen der beiden Typen einreihen. Was den Wasserversuch betrifft, so zeigten beide hier angeführten Beispiele deutlich überschießende Wasserausscheidung. Namentlich das Beispiel Typ. II, wo fast die ganze aufgenommene Wassermenge bereits in den ersten 2 Stunden ausgeschieden wurde, weshalb wohl auch in den meisten übrigen Zeitpunkten gar kein Harn mehr erhältlich war. Bei Beispiel Typ. I, war die Wasserausscheidung wohl anfangs auch überschießend, bewegte sich später aber in etwas flacher Kurve. In ähnlich flacher Kurve bewegte sich der Anstieg des spezif. Gewichtes bei Typus I besonders im Konzentrationsversuch[1]; das Maximum wurde hier um 8 Uhr abends erreicht und war 1025. Beim Beispiel Typ. II. wurde zwar das normale Maximum der Konzentration 1030 erreicht, jedoch erst in der Nachtportion.

Es sei hier noch darauf hingewiesen, daß bei der Anstellung dieser Versuche in allen Fällen auf die Vorperiode, die ja sicherlich auf den Ausfall der Resultate von großem Einfluß ist, besonders geachtet wurde. Besondere störende alimentäre Einflüsse (stark gesalzene und gewürzte Speisen, reichliche Flüssigkeitsaufnahme, Dursten usw.), sowie solche äußerer Natur (Schwitzprozeduren, Aderlässe usw.) wurden in den Tagen vor dem Versuch nach Möglichkeit von den Kranken ferngehalten[2]. Die Bestimmung des NaCl und des Harnstoffgehaltes bzw. Gesamt-N-Gehaltes in den konzentriertesten Portionen ergab nur in wenigen Fällen Abweichungen von der Norm. Besonders die NaCl-Konzentration zeigte stets die normale Höhe ($1\,^1/_2\,\%$); eher war die Konzentration des Ü in einigen Fällen, besonders dort, wo im Konzentrationsversuch ein abnorm niedriges spez. Gew. erreicht wurde, etwas geringer. Ein ähn-

1) Hier fiel auch auf, daß die im einzelnen stündlich entleerten Harnportionen fast gleich groß waren.

2) Daß doch eine gewisse Beeinflussung unserer Versuche durch die Vorperiode stattgefunden haben mag, können wir nicht ausschließen. Doch ist dies stets der Fall; es liegt eben in der Natur dieser Methode und ist wohl kaum je ganz zu vermeiden (s. bei Siebeck, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 128 S. 173).

liches Verhalten trat zutage bei den Versuchen mit alimentärer Belastung von NaCl (10 g) und $\hat{U}$ (20 g). Die NaCl-Ausscheidung war hier eine stets der Norm entsprechende, sowohl was Ausscheidungsdauer, als auch was maxim. Konzentration betrifft. Die N-Ausscheidung war dagegen in einigen wenigen Fällen etwas von der Norm abweichend. Namentlich war die maxim. Konzentration etwas zu niedrig ($1^1/_4$ % auf $\hat{U}$ berechnet). Wie man sieht, weisen die hier vorliegenden, wenn auch sehr geringen Störungen vor allem auf einen Defekt der N-Ausscheidung hin und es sind diese Fälle zu den Formen der Nierenfunktionsstörungen zu zählen, die Monakow[1]) als hypazoturischen Typus bezeichnet hat und die vor allem auf eine Schädigung des Glomerulusapparates hinweisen. Dafür spricht vielleicht auch der Ausfall des Jodkali- und Milchzuckerversuches.[2]) Während ersterer bei allen Fällen, bei denen er nagestellt wurde, normal ausfiel (nach 48 h kein Jod im Harn mehr nachweisbar!) zeigte letzterer in 2—3 Fällen geringe Störungen, im Sinne einer verzögerten Ausscheidung des Milchzuckers (6—7 h); nach Schlayer würde auch dieser Befund für eine Glomerulusaffektion sprechen.[3])

Es handelte sich also überall um sehr geringe Abweichungen von der Norm. Auffallend war es, daß bei Fällen, bei denen der RN im Blute mäßig erhöht war, bei Harnstoffbelastung keine stärkere Retention nachweisbar war, der Harnstoff scheinbar prompt, wenn auch nicht in der der Norm entsprechenden Konzentration (polyurischer Typus Strauß)[4]) ausgeschieden wurde — eine Tatsache, die vielleicht mit dem diuretischen Reiz des Harnstoffes zusammenhängt und früher schon wiederholt beobachtet und so erklärt wurde (Widal, Ambard).

Auffallend war ferner die Labilität sämtlicher durch die mitgeteilten Funktionsprüfungsmethoden ermittelten Störungen. Ebenso wie der RN-Spiegel, zeigten auch die anderen Resultate der Funktionsprüfung den Charakter der Unbeständigkeit, indem das eine Mal deutliche Störungen zutage traten, das andere Mal bei demselben Falle normale Verhältnisse gefunden wurden.

Vor allem geht also aus unseren Untersuchungen als Tatsache hervor, daß das Krankheitsbild der benignen Nierensklerose charakterisiert ist durch eine Labilität der Nierenfunktion, die am deutlichsten ihren Ausdruck findet in einer zu verschiedenen Zeiten verschiedenen

---

1) Monakow, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 116, S. 1 u. 29 ff.

2) Jodkali 0,5 g per os zugeführt, Milchzucker 2 g in 10 %iger Lösung intravenös.

3) Wiewohl man heute nach Volhard's überzeugender Darlegung (l. c.) von einer topischen Lokalisation der Partialfunktionen der Niere nicht mehr reden kann, glaubten wir doch auch diese für eine Schädigung des Gefäßapparates der Niere sprechenden Befunde hier anführen zu müssen.

4) l. c. S. 51.

Höhe des RN-Spiegels im Blute. Es wechseln dabei Perioden guter Nierenfunktion (mit norm. RN-Gehalt) mit solchen ab, in denen eine Nierenfunktionsstörung geringeren oder höheren Grades mit RN-Erhöhung nachweisbar ist. Die Resultate der übrigen Funktionsprüfungsmethoden sprechen, wenn auch nicht so deutlich, in einem ähnlichen Sinne.

Es scheint dem zu widersprechen, daß in einem Drittel der untersuchten Fälle ein stets normaler RN-Gehalt im Blute gefunden wurde, und auch die übrige Nierenfunktion sich als normal erwies. Doch wenn wir näher zusehen, gehören diese Fälle von ständig normaler Nierenfunktion gerade zu denen, die am wenigsten lange beobachtet wurden und bei denen am wenigsten oft der RN-Gehalt des Blutes bestimmt wurde (mit einer einzigen Ausnahme sind es Fälle, bei denen höchstens 3 mal zu verschiedenen Zeitpunkten RN-Bestimmungen vorgenommen wurden). Es kann uns daher sehr leicht eine Periode gestörter Nierenfunktion mit erhöhtem RN-Gehalt im Blut entgangen sein. Daraus erklärt sich auch die Angabe vieler Autoren, daß bei den Fällen von benigner Nierensklerose stets gute Nierenfunktion und ein normaler RN-Spiegel im Blute gefunden wird. Um hier Störungen aufzudecken, bedarf es eben möglichst vieler Untersuchungen zu möglichst verschiedenen Zeitpunkten.

Nur noch einige klinische Daten, von unseren Fällen, die nicht die Nierenerkrankung selbst betreffen. Bei allen unseren Fällen handelte es sich um alte Individuen. Alle hatten das 40. Lebensjahr überschritten, $^3/_4$ war über 50 Jahre alt — eine Tatsache, die mit der Angabe von Fahr,[1]) daß die benigne Sklerose eine Krankheit des höheren Alters ist, wohl übereinstimmt. Bei allen Fällen war der systolische Blutdruck die größte Zeit hindurch über 160 mm Riva-Rocci, der diastolische über 90 mm. Auffallend waren die Schwankungen und zwar sowohl Tagesschwankungen als auch größere Schwankungen während der Beobachtungsdauer; namentlich häufig war das Absinken des anfangs hohen Blutdrucks während der klinischen Beobachtung bei Bettruhe der Kranken. Der größte Teil unserer Kranken hatte subjektive Herzbeschwerden (Herzpalpitationen, Stenokardie und Asthma cardiale). Objektiv waren in allen Fällen Zeichen der Hypertrophie des linken Ventrikels (verstärkter, langsam hebender Spitzenstoß, Akzentuation des II. Aortentons) und manchmal auch solche der Dilatation desselben (Vergrößerung der Dämpfung, Verbreiterung am Röntgenschirm) nachweisbar. Sonst waren in mehr als der Hälfte der Fälle Symptome von Arteriosklerose der Aorta

1) Virch. Arch. Bd. 226, S. 119; Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 336.

vorhanden. Andere Komplikationen von Seite des Herzens (Klappenfehler, Coronarsklerose) fanden sich bei 13 Fällen. Von diesen befanden sich 8 unbedingt im Stadium der Kompensation, nur in 5 Fällen wurde terminal eine ausgebildete Herzinsufficienz mit Stauung im großen Kreislauf und Ödemen von cardialem Typus beobachtet; die in diesem Krankheitsstadium vorgenommenen Untersuchungen (RN-Bestimmungen) wurden nicht in den Bereich unserer Schlußfolgerungen einbezogen. Die Untersuchung des Augenhintergrundes [1]) ergab bei ungefähr 50 % der Fälle Arteriosklerose der Netzhautgefäße und Blutungen. Bei einer Anzahl von Fällen waren auch Symptome cerebraler Arteriosklerose vorhanden. Abgesehen von den Folgeerscheinungen alter Blutungen und Erweichungen (Hemiplegien, Monoplegien usw.) fanden sich bei einer Anzahl von Fällen andere Symptome cerebraler Natur, wie Gedächtnisschwäche, psychische Depression, Aufregungszustände, leichte Sprachstörungen usw.; bei einigen Fällen waren wiederum Beschwerden zu beobachten, die wir auf eine Arteriosklerose der Mesenterialgefäße beziehen mußten (Anfälle von Meteorismus und Schmerzen). Alle diese Symptome, sowie die Herzbeschwerden zeigten einen ausgesprochen transitorischen, labilen Charakter, ähnlich wie die Störungen der Nierenfunktion, indem sie periodisch auftraten und dann wieder normalem Verhalten Platz machten. Von unseren 54 Fällen von benigner Sklerose starben 5 während der klinischen Beobachtungsdauer; bei allen 5 erfolgte der Tod aus cardialer Ursache. Bei 2 Fällen lagen Klappenfehler vor [2]), bei 3 bestand Coronarsklerose, Myomalacia cordis und Sklerose der Aorta. Der Nierenbefund war bei allen der der arteriosklerotischen Schrumpfniere (rote Granularniere — Jores) ohne die Zeichen der malignen Nierensklerose (Kombinationsform).

Ehe wir nun zur näheren Ausführung und Erklärung unserer Befunde übergehen, wäre hier noch zu erwähnen, daß wir bei einer Anzahl nicht hierher, in den Rahmen des Krankheitsbildes der benignen Sklerose, gehörenden Fälle des Vergleiches halber und um unsere Methoden zu prüfen die Nierenfunktion untersucht haben, insbesondere den RN-Spiegel im Blute bestimmt haben (auch hier wieder bei jedem Falle mehrere Male und zu verschiedenen Zeitpunkten): So bei 9 Fällen von maligner Nierensklerose, 5 Fällen chronischen Nephritis im II. und III. Stadium, 4 Fällen von akut. Glomerulonephritis, 2 Fällen von Nephrose, 5 Fällen von dekompens. Herzklappenfehlern und einer Anzahl

1) Befunde der deutschen Augenklinik Prof. Elschnig.
2) Sektionsbefunde aus dem path. anat. Institut (Prof. Ghon).

von Nierengesunden. Bei letzteren sowie bei den Fällen von Nephrose und bei 2 Fällen von chron. Nephritis (II. Stadium) haben wir stets normale Werte für den RN gefunden, bei den Fällen von dekompens. Vitium und cardial. Hydrops sahen wir zeitweise mäßige Erhöhungen (bis 70 mg), jedoch meist nur dann, wenn die Stauung und Ödeme längere Zeit bestanden haben. Bei den anderen Fällen von sekundärer Schrumpfniere, bei den Fällen von akuter Glomerulonephritis fanden wir den Gehalt im Blute stets erhöht. Ebenso bei den Fällen von maligner Nierensklerose. Bei 4 von den letzteren wurde die Diagnose durch die Sektion, bei allen 9 durch die ophtalmoskop. Feststellung einer Retinitis albumin. erhärtet. Wir wollen hier betonen, daß wir bei diesen Fällen von maligner Sklerose, ebenfalls bei jedem Fall mehrere Male zu verschiedenen Zeiten den RN-Gehalt im Blute bestimmt haben und hier im Gegensatz zu den Fällen von benigner Sklerose stets pathologisch hohe Werte (über 50 mg) gefunden haben. Ebenso ergaben die übrigen Methoden der Funktionsprüfung hier jederzeit Resultate, die deutlich für das Vorhandensein von Niereninsufficienz sprachen; insbesondere waren hier meist Hyposthenurie und deutliche Starre in der Akkommodationsfähigkeit der Niere mehr weniger ausgesprochen.

Kehren wir nun zu unserem eigentlichen Thema, der Nierenfunktion bei den benignen Formen der Nierensklerose, zurück.

Was wir da aus den Resultaten unserer Untersuchungen der Nierenfunktion bei unseren Fällen geschlossen haben, war, daß bei der überwiegenden Mehrzahl der als benigne Formen anzusehenden Fälle von Nierensklerose periodische Störungen der Nierenfunktion vorkommen. Am deutlichsten finden diese ihren Ausdruck in der zeitweise feststellbaren Erhöhung des RN im Blute; aber auch die anderen Prüfungsmethoden decken oft, wenn auch nicht so häufig und in geringerem Grade, mehr oder weniger deutliche Störungen auf. Zugleich sehen wir, daß das Aufdecken von Störungen hier nur dann möglich ist (namentlich betrifft das den RN-Spiegel), wenn die Fälle genügeud lange beobachtet und die Untersuchungen möglichst oft und zu verschiedenen Zeiten vorgenommen werden.

Wenn wir nun demgegenüber die des Vergleiches halber untersuchten Fälle von maligner Sklerose betrachten, so fällt uns auf, daß hier die Funktionsstörungen einen konstanten Charakter haben. So sehen wir vor allem, daß die Höhe des RN-Spiegels, wenn sie auch schwankt, stets im Bereiche des Pathologischen liegt. Auch die Resultate der übrigen Prüfungsmethoden — wir konnten sie leider nicht alle des Näheren mitteilen — ergaben mehr oder weniger starke aber doch stets deutliche Abweichungen von der Norm. Wir haben es demnach bei den Fällen von maligner Sklerose mit einer konstanten Schädigung der Nierenfunktion

zu tun, während bei den benignen Fällen die Störungen der Nierenfunktion nur vorübergehend auftreten, also einen ausgesprochen labilen Charakter zeigen.

Es fragt sich nun, in welchen Beziehungen steht dieser Unterschied, welchen die beiden Formen in der Art der Nierenfunktionsstörung zeigen, zu den sonstigen klinischen Erscheinungen und den anatomischen Verhältnissen, welche bei den beiden Arten von arteriosklerotischen Nierenerkrankungen gefunden werden und ihr Wesen ausmachen?

Es sind sich ja heute Physiologen, [1]) Anatomen und Kliniker darüber einig, daß speziell in der menschlichen Pathologie beim Zustandekommen von Funktionsstörungen der Niere zirkulatorische Momente die Hauptrolle spielen. Die Funktion der Parenchymzelle der Niere ist ja auf's Innigste von der Blutzufuhr (Versorgung mit Sauerstoff und Nahrung) abhängig. Für jene Nierenerkrankungen, die mit Funktionsstörungen der Niere einhergehen, hat ja Volhard das zirkulatorische Moment zum einheitlichen pathogenetischen Faktor erhoben. Nach Volhard und Fahr zeigen vor allem jene Nierenerkrankungen eine deutliche Funktionsstörung, bei denen sich Störungen und Veränderungen im Gefäßapparat der Niere finden (diffuse akute und chronische Glomerulonephritis, Sklerosen), wo also eine Störung der Blutzufuhr zu den überaus empfindlichen Parenchymzellen der Niere vorliegt. Daß speziell bei den vaskulären Sklerosen (arteriosklerotischen Nierenerkrankungen) Gefäßveränderungen, Schädigungen der Zirkulation die Ursache auch der anatomischen Veränderungen in der Niere abgeben, ist durch die Arbeiten von Thoma, [2]) Ziegler, [3]) Löhlein, [4]) Jores, [5]) Aschoff, [6]) Fahr [7]) sichergestellt worden.

Auch in den klinischen Untersuchungen und Monographien (Leyden (l. c.), Senator, [8]) Strauß, [9]) Munk, [10]) Vol-

1) Siehe Landois-Rosemann, Lehrb. d. Physiologie. 12. Aufl., I. Bd., S. 422 und Meyer-Gottlieb, Experim. Pharmakologie 3. Aufl., S. 336.

2) Thoma, Virch. Arch. Bd. 177.

3) Ziegler, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 25, S. 586.

4) l. c.

5) l. c.

6) Aschoff, Pathol. Anat. II. Aufl., 1911, Bd. II, S. 420ff.

7) l. c.

8) Senator, Die Erkrankungen der Nieren (in Nothnagel's Handb. der spez. Path. u. Therap. II. Aufl. 1902, S. 290ff.

9) l. c. S. 135 u. 136.

10) Nephrosen usw. S. 278 u. 288ff.

hard,[1]) Siebeck[2]) u.a.) wird die souveräne Rolle der Zirkulationsstörung in der Pathogenese der Sklerosen übereinstimmend anerkannt.

Wenn also bei den Nierensklerosen die Zirkulationstörungen die Ursache der Schädigung der Nierenfunktion bilden, so müssen wir zur Erklärung unserer oben festgestellten Befunde annehmen, daß diese Zirkulationsstörungen bei den malignen Sklerosen stets vorhanden sind, woraus eine konstante Schädigung der Nierenfunktion resultiert, während sie bei den benignen Formen nur zeitweise bestehen oder wenigstens nur zeitweise in so hohem Grade vorhanden sind, daß sie zu einer Störung der Funktion führen, weshalb bei den benignen Formen die Funktionsstörung einen ausgesprochen labilen transitorischen Charakter hat. Daß bei der benignen Sklerose leichte Störungen der Nierenfunktion vorkommen, haben, wie schon erwähnt, verschiedene Kliniker feststellen können. So hat bereits Jacksch,[3]) später Philipp[4]) bei Fällen von Arteriosklerose mit erhöhtem Blutdruck mäßig erhöhte Werte für den Blutharnstoff gefunden. Strauß,[5]) Machwitz u. Rosenberg (l. c.), Rosenthal,[6]) fanden auch bei benigner Sklerose Funktionsstörungen, auch Fahr[7]) weist neuerdings auf letztere Tatsache hin. Ebenso gibt auch Volhard[8]) zu, daß bei benigner Sklerose Zeichen von Störung der Nierenfunktion, erhöhter RN vorkommen. Letzterer und auch die oben genannten Autoren nehmen aber an, daß die Funktionsstörungen zum Teil aus cardialer Ursache zustande kommen. Die Insufficienz des Herzens, Stauung in den Venen des Körperkreislaufes und damit verbundene Stauung in der Niere sollen die Ursachen für die Störungen der Nierenfuktion und die gefundenen erhöhten Werte für den RN bei der benignen Sklerose sein. Immerhin wurden vereinzelt Nierenfunktionsstörungen und RN-Erhöhungen bei Fällen gefunden, bei denen keine Zeichen von Herzinsufficienz und cardialer Stauung vorlagen (Machwitz und Rosenberg (l. c.), Rosenthal (l. c.). Bei den meisten unserer Fälle von benigner Sklerose konnten wir

1) l. c. S. 1637 ff. u. a. viel. a. Ort.
2) Die Beurteilung u. Behandl. d. Nierenkrank. S. 227—229.
3) l. c.
4) l. c.
5) l. c. S. 135 u. 136.
6) l. c.
7) l. c. Bd. 226, S. 119; Münchener med. Wochenschr. 1918, 493.
8) l. c. S. 1671—1676.

auch zu Zeiten, in denen wir eine Erhöhung des RN im Blute fanden, keine Zeichen von Stauung in den Körpervenen nachweisen. Wir mußten daher die Stauung in der Niere als Ursache für die gefundene Funktionsstörung, besonders für die Erhöhung des RN-Spiegels im Blute ausschließen. Die cardialen Symptome, die wir bei unseren Fällen beobachtet haben, bestanden in Atemnot vom Typus des Asthma cardiale der Hypertoniker, jenen leichtesten Graden von relativer Insufficiens des muskelstarken Herzens (Volhard,[1]) die hervorgerufen werden durch ein vorübergehendes Erlahmen des linken Ventrikels gegenüber dem hohen Blutdruck mit anschließender Stauung im Lungenkreislauf. Eine vollständig ausgebildete Herzinsufficienz mit Erlahmen des rechten Ventrikels und konsekutiver Stauung in den großen Körpervenen, die allein zu einer Stauung in der Niere führen kann, war bei diesen Fällen mit den wenigen Ausnahmen, die bei der Zusammenstellung vermerkt sind, nicht vorhanden. Desgleichen fehlten cardiale Ödeme. Wir fanden auch, daß bei cardialer Stauung in der Niere der R-N im Blute nur sehr langsam ansteigt und daß überhaupt nur dann erhöhte Werte gefunden werden, wenn die Stauung schon eine gewisse Zeit gedauert hat. Die cardiale (venöse) Stauung kann also bei unseren Fällen nicht zur Erklärung der vorübergehenden Störungen der Nierenfunktion und des vorübergehenden Anstieges des RN herangezogen werden. Wir glauben vielmehr, daß die zur Funktionsstörung bei unseren Fällen von benigner Sklerose führenden Zirkulationsstörungen derselben Art sind, wie sie Volhard[2]) bei Erklärung der Genese der Funktionsstörungen bei der malignen Sklerose annimmt. Auch bei den benignen Formen kann die Zirkulationsstörung nur in einer arteriellen Ischämie bestehen — einer Behinderung der Blutzufuhr zum Nierenparenchym durch Verengerung des Lumens der zuführenden kleinen Nierenarterien. Allerdings muß hier die Behinderung der Blutzufuhr, die arterielle Ischämie notwendigerweise vorübergehender Natur sein, da ja auch die vorhandene Funktionsstörung einen transitorischen Charakter zeigt. Das könnte nur dann der Fall sein, wenn die vorliegende Verengerung des Lumens der kleinen Nierenarterien zum Teil wenigstens funktioneller Natur wäre. Aus klinischen Tatsachen läßt sich dies gewiß nicht erweisen. Immerhin gibt es doch reichlich klinische Gesichtspunkte,

1) l. c. S. 1662.
2) l. c. S. 1682—1684.

welche jenes Verhalten als sehr naheliegend und wahrscheinlich erscheinen lassen.

Daß in arteriosklerotisch erkrankten Gefäßgebieten funktionelle Kontraktionszustände häufig vorkommen, wird von Klinikern allgemein angenommen. Sowohl Kontraktionszustände, das ganze System der kleinen Körperarterien betreffend, Gefäßkrämpfe (Vaquez), Gefäßkrisen (Pal)[1]), als auch Kontraktionszustände einzelner Gefäßgebiete kommen bei Arteriosklerose vor; hierher gehören vielleicht ein Teil der als arteriosklerotische (cerebrale) Pseudourämie der Schrumpfnierenkranken (Volhard,[2]) Strauß[3])) bezeichneten Symptomenbilder. Ebenso geläufig ist ja die Tatsache, daß Organe, deren Gefäßsystem arteriosklerotisch erkrankt ist, vorübergehend in ihrer Funktion erlahmen. Dieses Erlahmen wird, so nehmen die meisten an, zum Teil hervorgerufen durch Kontraktionszustände der kleinen Arterien des betreffenden Gefäßgebietes und dadurch verursachte Behinderung der Blutzufuhr zu dem betreffenden Organ. Die als „arteriosklerotische Dyspraxien" bekannten Symptomenbilder, die Dysbasia intermittens angiosclerotica (Charcot-Erb), die Dyspraxia intermittens intestinalis (Ortner)[4]) bei Sklerose der Mesenterialgefäße, vielleicht auch die Angina pectoris bei Sklerose der Coronargefäße gehören hierher; ebenso müssen gewisse vorübergehende Störungen der Gehirntätigkeit bei Arteriosklerose der Cerebralgefäße, wie vorübergehende Kopfschmerzen, Gedächtnisschwäche, psychische Depression, Polydipsie, vorübergehende Schwächezustände in einer Extremität, vielleicht auch manche Formen von Dyspnoe (nach Huchard, Heß,[5]) — medulläre Dyspnoe — bei Zirkulationsstörungen in der Medulla oblongata) hierher gerechnet werden. Charakteristisch für diese Zustände ist ihr intermittierendes Auftreten und ihr transitorischer Charakter, nach Abklingen derselben tritt wieder normale Funktion ein. Vieles spricht dafür, daß jene von uns beobachteten transitorischen Funktionsstörungen der Niere bei Arteriosklerose der Nierengefäße hierher gehören, daß sie also hervorgerufen werden durch vorübergehende funktionelle Verenge-

1) l. c.
2) l. c. S. 1342 u. 1366.
3) l. c. S. 111 u. 113.
4) Ortner, Cit. n. Külbs im Handb. d. inn. Med. v. Mohr Stähelin Bd. II, S. 1121.
5) Heß, Med. Klin. 1920, S. 721.

rung des Lumens der zuführenden Arterien, oder besser gesagt einer funktionellen Steigerung der bestehenden organischen Verengerung des Lumens der arteriosklerotischen Gefäße, die zu einer transitorischen Behinderung der Blutzufuhr zum Nierenparenchym führt. Wir konnten nämlich bei unseren Fällen von benigner Sklerose die Beobachtung machen, daß in den Zeitperioden, in denen der RN-Spiegel im Blute erhöht war, auch andere Erscheinungen auftraten. Von den sonstigen Zeichen renaler Funktionsstörung, wie leichte Konzentrationsschwäche, überschießende Wasserausscheidung usw. wurde bereits oben gesprochen; außerdem aber haben wir zu diesen Zeiten oft Polyurie und deutliche Nykturie beobachten können. Aber auch Störungen des Allgemeinbefindens und eine gestörte Tätigkeit anderer Organe trat in jenen Perioden oft in erhöhtem Grade hervor. Viele Kranke klagten über Mattigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und Sehstörungen, manche zeigten deutliche psychische Depression; bei anderen traten oft gehäuft Anfälle von Asthma cardiale auf. Einzelne Kranke klagten auch über heftige Schmerzen in der Nierengegend. Noch wichtiger erscheint aber in diesen Fällen das Verhalten des Blutdruckes. Daß der Blutdruck bei Arteriosklerotikern oft große Schwankungen zeigt, ist ja bekannt. Auch Volhard[1]) betont, daß bei den Fällen von benigner Nierensklerose der Blutdruck eine große Labilität zeigt. So erwähnt er Fälle, bei denen der Blutdruck von 230 mm Riva-Rocci systol. binnen wenigen Tagen bei Bettruhe des Patienten bis nahezu zur Norm abgesunken ist. Er nennt solche Fälle „transitorische Hypertonien". Auch wir konnten wiederholt ein starkes Absinken des Blutdruckes, wie überhaupt starke Schwankungen desselben bei den Fällen von benigner Sklerose beobachten. Dieses Absinken des Blutdruckes vollzog sich bei den Patienten, die sich bei Bettruhe und schonender Diät in klinischer Beobachtung befanden, recht häufig; oft zeigte es sich auch, daß der Blutdruck, wenn jene Kranken entlassen wurden und wieder ihrer gewöhnlichen Beschäftigung nachgingen, wieder sehr schnell zur früheren Höhe anstieg. Häufig ging dem Absinken des Blutdruckes eine Besserung der allgemeinen Beschwerden und Symptome, manchmal auch eine solche der renalen Funktionsstörung parallel. Beispiele derartiger Schwankungen des Blutdruckes sehen wir nachstehend.

---

1) l. c. S. 1658 u. 1659.

Patientin M. Sch.							Patient Heinrich Sch.						
am	21. XII.	175	mm	Hg	syst.		am	11. VI.	200	mm	Hg	syst.	
„	28. XII.	145	„	„	„	(River-	„	19. VI.	145	„	„	„	
„	13. I.	165	„	„	„	Rocci)	„	28. VI.	150	„	„	„	
„	28. I.	180	„	„	„		„	10. VIII.	175	„	„	„	
„	2. II.	195	„	„	„		„	12. VIII.	150	„	„	„	
„	22. II.	140	„	„	„								

Wir konnten aber auch Schwankungen innerhalb 24 Stunden beobachten, die für die Kürze der Zeit besonders hochgradig erscheinen; so zeigte z. B. Patientin M. Sch.

am	26. I.	um	6^h	abends	einen	Blutdruck	von	185	mm	Hg syst.
		„	8^h	„	„	„	„	190	„	„ „
		„	9^h	„	„	„	„	180	„	„ „
am	27. I.	„	7^h30	morgens	„	„	„	165	„	„ „
		„	10^h	„	„	„	„	165	„	„ „
		„	1^h	mittags	„	„	„	172	„	„ „

Patientin F. K.										
am	25. X.	um	7^h	abends	einen	Blutdruck	von	210	mm	Hg syst.
		„	9^h	„	„	„	„	220	„	„ „
am	26. X.	„	7^h30	morgens	„	„	„	192	„	„ „
		„	9^h30	„	„	„	„	190	„	„ „
		„	2^h	nachmitt.	„	„	„	200	„	„ „

Wir sehen dabei, daß der Blutdruck am Abend meist höher war als bei Tag, und am Morgen meist niedriger als sonst zu einer Tageszeit. [1])

Es soll aber damit nicht gesagt sein, daß es sich hier um einen strengen, etwa gesetzmäßigen Parallelismus zwischen der Höhe des Blutdruckes und der Schwere der klinischen Symptome, der renalen Funktionsstörung oder gar der Höhe des RN-Spiegels im Blute handelt. Davon kann wohl gar keine Rede sein. Immerhin haben wir ziemlich oft dieses Absinken des Blutdruckes während Bettruhe des Patienten mit gleichzeitiger Besserung der klinischen Symptome beobachten können. Ebenso fanden wir oft beim Eintritte des Patienten in die Klinik, als seine Beschwerden ziemlich hochgradige waren, einen erhöhten RN-Wert im Blut, während nach einiger Zeit, nachdem sich der betreffende Kranke bei Bettruhe und Schonungsdiät erholt hatte und seine Beschwerden fast geschwunden waren, der Wert für den RN im Blute normal gefunden wurde.

Was wir aber aus den angeführten Beobachtungen entnehmen können, sind zwei wichtige Tatsachen: 1. daß bei den Fällen von benigner Nierensklerose, bei denen es sich meist um eine allgemeine Arteriosklerose, jedenfalls aber um Arteriosklerose auch anderer Gefäßgebiete handelt, periodische Störungen der Tätigkeit

1) cf. Siebeck (l. c. S. 227—229 u. S. 109) führt die Schwankungen des Blutdruckes bei Arteriosklerose auf eine abnorme Einstellung des Vasomotorenzentrums zurück.

verschiedener Organe vorkommen; denn die oben geschilderten subjektiven und objektiven Symptome können nur so gedeutet werden, daß es sich um eine Störung der Organtätigkeit infolge behinderter Blutzufuhr durch die arteriosklerotisch erkrankten Arterien der betreffenden Organe handelt; 2. daß bei den Fällen von benigner Sklerose der Kontraktionszustand der kleinen Arterien eine große Labilität aufweist, welche in den Schwankungen des arteriellen Blutdruckes zum Ausdruck kommt. Und es ist wohl sehr wahrscheinlich, daß beide Tatsachen in gewissem Sinne zueinander in Beziehung stehen. Die periodischen Störungen der Tätigkeit der verschiedenen Organe bei jenen Kranken können nur darin ihre Ursache haben, daß es in ihrem arteriosklerotisch erkrankten Gefäßgebiet vorübergehend zu Zirkulationsstörungen infolge periodisch bestehender Kontraktionszustände der kleinen Arterien und Verengerung des Lumens derselben kommt. Beim Nachlassen des Kontraktionszustandes wird die Zirkulationsgröße wieder eine normale und die Organfunktion kann wieder ungestört erfolgen. Für das intermittierende Hinken, für die intestinalen Dyspraxien bei Sklerose der Mesenterialgefäße wird von den meisten, für die Angina pectoris von vielen diese Genese der Funktionsstörung angenommen. Es ist mehr als naheliegend, daß die bei unseren Fällen von benigner Nierensklerose beobachteten Störungen der Nierenfunktion der gleichen Genese sind. Es handelt sich also hier um zeitweise bestehende Störungen der Nierenfunktion, die ihre Ursache haben in periodischen Kontraktionszuständen der kleinen arteriosklerotisch erkrankten Nierenarterien und Verengerung des Lumens derselben; auf diese Weise kommt es zu einer Behinderung der Blutzufuhr zu den Parenchymzellen der Niere. Es ist klar, daß bei der dadurch bedingten Abnahme der Sauerstoffzufuhr und der Störung des Stoffumsatzes jene überaus empfindlichen Parenchymzellen in ihrer spezifischen Tätigkeit geschädigt werden müssen.

Sicherlich spielt hier auch der cardiale Faktor eine nicht unwesentliche Rolle. Doch glauben wir, daß hier der Zusammenhang ein anderer ist als ihn Volhard[1]) und die oben genannten Autoren annehmen. Auf keinen Fall kann bei unseren Fällen cardiale Stauung als das die Funktionsstörung verursachende Moment in Frage kommen. Vielmehr glauben wir, daß hier die Rolle des Herzens die gleiche ist, wie sie beim Zustandekommen von Zir-

1) l. c. S. 1671—1676

kulationsstörungen in der Niere auch sonst zu sein pflegt und wie es Volhard[1]) für das Zustandekommen der Ischämie bei der malignen Sklerose in klassischer Weise darlegt. Hier soll der Grad der resultierenden Zirkulationsstörung in der Niere von 2 Faktoren abhängig sein, 1. von dem Grad der arteriellen Ischämie, bedingt durch die Größe des Hindernisses in der arteriellen Strombahn und 2. von der Herzkraft, der Vis a tergo, die jenes Hindernis zu überwinden bestrebt ist. Beim Nachlassen der Herzkraft muß natürlich die Durchblutung verschlechtert werden und der Grad der arteriellen Ischämie erhöht werden. Wir glauben, daß dieser Zusammenhang auch bei der benignen Sklerose der gleiche ist. Auch hier ist das Ineinandergreifen und die gegenseitige Abhängigkeit beider Faktoren — des Hindernisses in der Peripherie durch Verengerung des Lumens der arteriosklerotischen Arterien und der kompensatorisch wirkenden jenes Hindernis überwindenden Kraft des hypertrophischen Herzens — eine so innige, daß man im konkreten Fall nicht sagen kann, wie viel von der vorliegenden Zirkulationsstörung und Funktionsstörung auf Kosten des peripheren Stromhindernisses (Enge des Arterienlumens) und wieviel auf das Konto der unzureichenden Herzkraft zu setzen ist, die nicht imstande ist, das Hindernis zu überwinden und die Zirkulation in der Niere aufrecht zu erhalten. Maßgebend für die resultierende Zirkulationsgröße in der Niere ist eben das Verhältnis zwischen jenen beiden Faktoren[2]). Ist dieses gestört und tritt ein Mißverhältnis ein in dem Sinne, daß die Herzkraft nicht mehr imstande ist, bei dem Hindernis in der arteriellen Strombahn die Zirkulation in der Niere aufrecht zu erhalten oder daß umgekehrt durch Verengerung des Arterienlumens (Kontraktionszustand der Arterie) bei der vorhandenen Vis a tergo (Herzkraft) die Blutzufuhr zur Niere gedrosselt wird und unter einen gewissen Grad herabsinkt, dann wird jene von Volhard[3]) gekennzeichnete „kritische Linie" erreicht, wo die für die spezifische Tätigkeit der Nierenzellen notwendige Zirkulationsgröße nicht mehr gewährleistet wird; es kommt dann zu einem mehr minder großen Ausfall in der Nieren-

1) l. c. S. 1682—1984.
2) Eine ähnliche Vorstellung äußert Fahr, l. c. Bd. 226, S. 119 u. 163.
3) l. c. S. 1686.

funktion. Bei der malignen Nierensklerose ist jenes Mißverhältnis mehr oder weniger immer da, so daß die resultierende Zirkulationsgröße eine zur Aufrechterhaltung der ungestörten Nierenfunktion stets unzureichende ist; daher ist die Funktionsstörung eine konstante, so verschiedenen Grades sie auch sonst sein mag. Dies stimmt ja auch mit unseren Befunden, namentlich mit den gefundenen Werten für den RN, die bei der malignen Sklerose, fast stets erhöht waren, überein. Im Gegensatz dazu ist jenes Mißverhältnis bei den benignen Formen der Nierensklerose nur vorübergehend vorhanden, die Nierenfunktionsstörung daher nur zeitweise bestehend.

Dies scheint auch durch die von Volhard und Fahr beschriebenen Verschiedenheiten in den anatomischen Verhältnissen der beiden Formen begründet zu sein. Bei der malignen Sklerose ist das Hindernis in der arteriellen Strombahn ein quantitativ, vielleicht auch qualitativ anderes als bei der benignen Sklerose; auf alle Fälle ist dort die Verengerung des Lumens der kleinen Nierenarterien eine ganz besonders hochgradige, die arteriosklerotischen Veränderungen (vielleicht handelt es sich auch um obliterierende Endarteritis) sind besonders schwere. Das Hindernis in der arteriellen Strombahn ist hier offenbar stets so groß, daß trotz der kompensatorischen Arbeitsleistung des hypertrophischen Herzens die für die intakte Tätigkeit notwendige Zirkulationsgröße in der Niere nicht aufrecht erhalten werden kann. Bei der benignen Form sind offenbar die anatomischen Veränderungen, die organischen Hindernisse in der arteriellen Strombahn nicht groß genug; bei intakter Herzkraft wird die Zirkulation in der Niere aufrecht erhalten. Erst wenn zu der bestehenden organischen Verengerung der arteriosklerotischen Nierenarterien noch eine funktionelle Verengerung (erhöhter Kontraktionszustand) hinzukommt, wird jenes Mißverhältnis erreicht, bei dem die Zirkulationsgröße in der Niere unter die oben gekennzeichnete „kritische Linie“ sinkt, von welcher angefangen eine Störung der Nierenfunktion resultieren muß. So wie bei der malignen Sklerose kann auch hier der 2. Faktor einen Ausschlag geben in dem Sinne, daß z. B. bei Nachlassen der Herzkraft (vorübergehende Schwächezustände des linken Ventrikels) jene kritische Linie früher erreicht wird, da beim Nachlassen der vis a tergo die Zirkulationsgröße natürlich viel schneller sinken muß. Auf diese Weise spielt der cardiale Faktor beim Zustandekommen der Funktionsstörungen auch bei den benignen Sklerosen eine sicher nicht unwesentliche Rolle.

Aus all dem geht aber hervor, daß die Grenze zwischen benigner und maligner Form der Nierensklerose vom klinischen Gesichtspunkt wenigstens keine scharfe sein kann: darauf weisen ja die ganzen Tatsachen

mit großer Wahrscheinlichkeit hin. Ist doch in jenen Perioden gestörter Nierentätigkeit, in denen der RN im Blute erhöht gefunden wird, das Bild, das unsere Fälle von benigner Sklerose darboten, sowohl in bezug auf klinische Symptome, als auch in der Art der Nierenfunktionsstörung von dem Bilde, das die leichteren Fälle der malignen Form, insbesondere aber von dem Bilde, das diese Fälle im Initialstadium zeigen, kaum zu unterscheiden. Daß zwischen benigner und maligner Sklerose keine scharfe Grenze besteht, daß die Entscheidung, welche von beiden Formen im konkreten Falle die vorliegende ist, oft sehr schwer ist, wird in letzter Zeit von verschiedenen klinischen Autoren immer wieder betont (Siebeck[1]), Monakow[2]), Machwitz u. Rosenberg[3]). Die beiden letztern und Siebeck weisen insbesondere darauf hin, daß Übergänge zwischen beiden Formen vorkommen und daß vor allem jede maligne Sklerose stets ein benignes Vorstadium besitzt, das allerdings nicht immer — oft auch anamnestisch nicht — feststellbar ist, da es ohne größere subjektive Beschwerden bestehen kann. Schließlich vertritt auch Volhard[4]) selbst eine ähnliche Anschauung: daß jede maligne Sklerose aus einer benignen hervorgeht. Von anatomischer Seite wurde namentlich von Löhlein[5]) und Jores[6]) darauf hingewiesen, daß zwischen beiden Formen die Grenze keine scharfe ist und die Übergänge fließende sind. Nach Löhlein unterscheidet sich ja die maligne von der benignen Sklerose nur durch die Intensität und Extensität der Gefäßveränderungen, indem hier bei der malignen Sklerose die arteriosklerotischen Veränderungen der kleinsten Nierenarteriolen besonders schwere und daher die konsekutiven Veränderungen am Nierenparenchym besonders hochgradige sind (Nephrosklerosis vascularis progress. seu pernic.). Demgegenüber glaubt Jores, daß es sich bei der benignen Form bloß um eine herdförmige Ausbreitung, bei der malignen aber um eine diffuse Ausbreitung der Veränderungen handelt. Auch Rosenthal (l. c.)

1) l. c. S. 164.
2) l. c. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 133, S. 129
3) l. c.
4) l. c. S. 1682—1684. Es heißt dort wörtlich (S. 1683): „Wir müssen daher annehmen, daß in dem Vorstadium der bösartigen Sklerose die Erkrankung einen gutartigen Charakter besessen hat", s. auch bei Fahr (Bd. 226, S. 119 u. S. 169).
5) l. c.
6) l. c. Bd. 221, S. 14

hebt hervor, daß vom anatomischen, aber auch vom klinischen Standpunkte zwischen benigner und maligner Form der Nierensklerose nur rein quantitative aber keine qualitativen Unterschiede bestehen. Die entgegengesetzte Anschauung vertritt vor allem Fahr[1]); nach ihm ist die maligne Sklerose von der benignen in bezug auf die anatomischen Veränderungen verschieden, verschieden auch in bezug auf die Pathogenese und das Wesen des ganzen pathologischen Prozesses. Bei der letzteren handelt es sich um rein arteriosklerotische Veränderungen in den Arterien und deren Folgeerscheinungen, die Ätiologie fällt hier mit der der Arteriosklerose zusammen; bei der ersteren (auch Kombinationsform genannt) herrschen neben arteriosklerotischen Veränderungen entzündliche vor, im Sinne einer obliterierenden Endarteritis, die Ätiologie ist hier neben der, die zur Arteriosklerose führt, noch in besonderen spezifischen Noxen gelegen (Lues, Blei, Gelenkrheumatismus u. a.). Erstere befällt vor allem ältere Individuen, bei denen die Arteriosklerose vorherrscht, während letztere auch bei jüngeren Individuen vorkommt. Doch erkennt auch Fahr in seinen letzten Arbeiten[2]) an, daß es Grenzfälle gibt, die zwischen beiden Formen stehen. Unser eigenes klinisches Beobachtungsmaterial weist, wie gesagt, mit Sicherheit darauf hin, daß der Unterschied zwischen beiden Formen ein rein quantitativer ist und daß die Übergänge fließende sind. Denn die durch Zirkulationsstörung hervorgerufene Schädigung der Nierenfunktion, jenes Moment, das vom klinischen Standpunkt als das wichtigste anzusehen ist, ist bei beiden vorhanden. Der Unterschied ist nur der, daß jene Zirkulationsstörung und Funktionsschädigung hier, bei der benignen Form, eine vorübergehende, weil z. T. funktionell bedingte, während sie dort, bei der malignen Form, eine konstante, weil bereits anatomisch fixierte, ist. Es liegt doch sehr nahe, daß immer wiederkehrende funktionelle Veränderungen, wie die Kontraktionszustände der kleinen Arterien schließlich anatomisch fixiert werden. Dies soll ja überhaupt der gewöhnliche Vorgang — so nehmen viele an — bei der Entstehung der Arteriosklerose sein. Daher befinden sich alle Fälle von benigner Sklerose in allmählichem Übergang auf dem Wege zur malignen Form. Was das Schicksal der Veränderungen in der Niere und damit auch das Schicksal des

1) l. c. bes. Bd. 226, S. 119.
2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 134, S. 336. Virch. Arch. Bd. 226, S. 137.

Kranken entscheidet ist die Verlaufsart, das heißt die Schnelligkeit der Entwicklung der Veränderungen. Bei einer großen Zahl der Fälle bleiben bis zum Tode die klinischen Erscheinungen der benignen Sklerose bestehen, die Obduktion ergibt die Veränderungen der blanden Sklerose, weil die Kranken bei dem langsamen Verlauf ihres Leidens das maligne Stadium nicht erleben, sondern zuvor aus irgendeiner Ursache (Hämorrhagie cerebri, Herzinsufficienz usw.) zugrunde gehen. Auf diese Bedeutung der Verlaufsart, des Tempos beim Zustandekommen der Unterschiede in den klinischen Erscheinungen und anatomischen Veränderungen bei beiden Formen hat mit besonderem Nachdruck zuerst Volhard[1]) aufmerksam gemacht. In seiner neuen Monographie, in der er in bezug auf die Pathogenese der beiden Formen der Nierensklerose einen mehr unitaristischen Standpunkt einnimmt, bezeichnet Volhard die verschiedene Verlaufsart als den wesentlichsten Unterschied zwischen den beiden Formen. Auch die Beobachtungen an unseren Fällen lassen es wahrscheinlich erscheinen, daß bei vielen Kranken die anfangs vorübergehenden Störungen der Nierenfunktion später konstante werden, wenn die Kranken nicht zuvor aus anderer Ursache sterben. Sowohl die Intensität jener periodischen Störungen der Nierenfunktion, als auch die Häufigkeit des Auftretens derselben war bei den verschiedenen Fällen unseres Beobachtungsmaterials verschieden. Wir sahen hier alle Abstufungen von völlig normalem Verhalten während der ganzen Beobachtungsdauer bis zu ziemlich deutlichen oft sich wiederholenden, wenn auch stets vorübergehenden Störungen der Nierenfunktion mit einem recht wesentlichen Anstieg des RN im Blute. Wir können hier beinahe von einer kontinuierlichen Reihe von fließenden Übergängen zur malignen Form der Nephrosklerose sprechen.

Nun kommen wir zu der Frage, welche anatomischen Veränderungen in unseren Fällen vorlagen. Von den untersuchten Fällen von benigner Sklerose kamen nur 5 Fälle zur Sektion, d. i. nicht ganz 10 % unseres Beobachtungsmaterials an benigner Sklerose. Es wurde bereits erwähnt, daß bei allen 5 Fällen der Tod aus cardialer Ursache erfolgte. Die Niere zeigte das Bild der Granularatrophie mit Arteriosklerose der kleinen Nieren-

1) l. c. S. 1682–1684, S. 1652.

arterien (rote Granularniere, Jores), was also dem Bilde der benignen Sklerose von Volhard und Fahr entspricht. Gefäßveränderungen und Parenchymveränderungen, wie sie die maligne Form charakterisieren, fehlten hier. Wir halten uns natürlich nicht für berechtigt, aus dieser nur geringen Anzahl von vorliegenden Sektionsbefunden einen Schluß auf die bei unseren übrigen Fällen vorhandenen anatomischen Veränderungen zu ziehen. Es ist gewiß nicht mit Sicherheit auszuschließen, daß die Störung der Zirkulation in der Niere, welche die von uns konstatierten Funktionsstörungen verursachte, nicht in manchen der Fälle rein funktioneller Genese gewesen ist. Doch ist dies, wie zugegeben werden muß, sehr unwahrscheinlich. Denn wir wissen erstens, daß vorwiegend in den Gefäßgebieten Kontraktionszustände (Gefäßkrämpfe) vorkommen, welche arteriosklerotisch erkrankt sind. Von den Erscheinungen des intermittierenden Hinkens und den Funktionsstörungen in anderen Organen, die bei Arteriosklerose auftreten und wohl durch Kontraktionszustände der Gefäße hervorgerufen werden, können wir mit Bestimmtheit sagen, daß sie vornehmlich in den Organen auftreten, deren Arterien schwere Veränderungen im Sinne von Arteriosklerose zeigen. Zweitens waren in allen unseren Fällen deutliche Zeichen von Arteriosklerose anderer Gefäßgebiete vorhanden. Auch am Augenhintergrund bestanden bei sehr vielen Fällen arteriosklerotische Veränderungen. Drittens befanden sich alle Fälle in einem Alter (über 40, die meisten über 50 Jahre), in welchem die Arteriosklerose dominiert. Aus all dem dürfen wir also mit größter Wahrscheinlichkeit schließen, daß es sich in allen unseren Fällen um arteriosklerotische Veränderungen in den Nierenarterien und deren Folgen oder kurz um eine Nephrosklerose (benigne Form derselben) gehandelt hat.

Hier sind wir nun auch bei den viel diskutierten Fragen nach den Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Hypertonie einerseits, zwischen Hypertonie und Nierenerkrankung andererseits, sowie der Frage nach der Pathogenese der Hypertonie überhaupt angelangt. Es kann hier nicht der Ort sein, diese Fragen in ihrer Gänze aufzurollen. Immerhin ergibt sich notwendigerweise eine Stellungnahme insofern, als die vorgebrachten Beobachtungen das Material dazu liefern. Gleich eingangs erwähnten wir bereits, daß heute die Mehrzahl der Autoren, Kliniker und Anatomen, in bezug auf die ersten 2 Fragen den Standpunkt vertreten, daß die Hypertonie bei Arteriosklerose eine von der Niere unabhängige Erscheinung ist. Die Präkapillarsklerose, Arteriolosklerose, permanente Hypertonie, essentielle Hypertonie oder der essentielle Hochdruck der verschiedenen Autoren (Jores, Münzer, Müller, Krehl, Monakow,

R. Schmidt, Pal, Janowski,[1]) Munk[2]) u. a.) ist eine Erkrankung der kleinen präkapillaren Arteriolen, eine den ganzen Kreislauf betreffende Systemerkrankung, deren Kardinalsymptom die Hypertonie ist. Gleichgültig, ob anatomische Veränderungen an den Arteriolen das Primäre sind (Arteriokapillarfibrosis v. Gull und Sutton)[3]) oder ob funktionelle Kontraktionszustände derselben, eine allmählich zunehmende Hypertrophie der Elastica oder Muscularis (Johnson,[3]) Präsklerose v. Huchard) den degenerativen Veränderungen in den Gefäßen vorangehen, das Wesentliche und Wichtige ist, daß diese Erkrankung und ihr wichtigstes klinisches Symptom der erhöhte Blutdruck ohne Nierenaffektion vorkommen können und von dieser unabhängig sind. Letztere hat nur die Rolle einer subordinierten, wenn auch häufigen und klinisch wichtigen Begleiterscheinung. Demgegenüber hat die Ansicht Romberg's (l. c.) und seiner Schüler, daß bei allen Fällen von hoher permanenter Hypertonie dieses Symptom durch das Vorhandensein einer chronischen interstitiellen Nephritis bedingt wird, weniger Anhänger. Die vermittelnde Anschauung, die früher schon von Leyden (l. c.) und Senator,[4]) heute in moderner Fassung insbesondere von Volhard und Fahr vertreten wird,[5]) betont vor allem die klinisch und anatomisch immer wieder zutage tretende Beziehung zwischen permanenter Hypertonie und der Erkrankung der Nierengefäße. In der Tat scheint letztere Ansicht, die in gleicher Weise das klinische und anatomische Material berücksichtigt, den Tatsachen am nächsten zu kommen. Auch auf Grund unseres Materials glauben wir, daß letztere Anschauung sehr viel für sich hat. Wenn wir auch von unseren nicht sehr zahlreichen Sektionsbefunden absehen wollen, so müssen wir doch auf Grund der Tatsache, daß wir bei der Mehrzahl der Fälle von permanenter hoher Hypertonie, bei fast allen, die wir längere Zeit beobachten konnten, Störungen*) der Nierenfunktion festgestellt haben, die, wie wir ausgeführt haben, nur in Zirkulationsstörungen infolge Sklerose der kleinen Nierenarterien ihre Ursache haben mußten, zugeben, daß unsere Beobachtungen mit eine Stütze für jene 3. Anschauung bilden. Auch sonst erinnern wir uns, abgesehen von den in dieser Arbeit mitgeteilten Fällen, meistens bei den Kranken, bei welchen während der klinischen Beobachtung eine permanente hohe Hypertonie bestand, bei der Sektion Veränderungen in den Nieren, so gut wie immer arteriosklerotische Veränderungen in den Nierenarterien gesehen zu haben.

Zur Frage nach der Pathogenese der Hypertonie als Symptom der Nierenerkrankung können wir auf Grund unseres Materiales noch weniger Stellung nehmen als zu den beiden anderen oben genannten Fragen. Die Anschauungen sind ja hier noch mehr geteilte und noch mehr in

1) Janowski, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 80, S. 401.

2) l. c.

3) Cit. nach Volhard.

4) l. c.

5) Auch Strauß (l. c. S. 95) nimmt eine Stellung ein, die dieser Anschauung nicht fernsteht.

*) sc. periodisch bestehende Störungen.

Entwicklung befindliche. Nach den einen handelt es sich um einen von der Niere (den Nierengefäßen und dem Glomerulusapparat) ausgelösten Reflexvorgang (M. B. Schmidt,[1]) Loeb,[2]) Volhard);[3]) von hier aus soll ein Kontraktionszustand der kleinen Arterien des ganzen Körperkreislaufes ausgelöst werden. Welcher Art dieser Reflex ist, welchen Weg er nimmt (Vasomotorenzentrum?), welche Rolle dabei die Nebenniere und das Adrenalin (Volhard,[4]) Wiesel, Schur) spielt, erscheint von sekundärer Bedeutung. Die andere, bereits alte Theorie von der Rolle der Blutvermehrung (Plethora vera) beim Zustandekommen der Hypertonie scheint neuerdings wieder Anhänger zu gewinnen (Jawein).[5]) Auch Volhard[6]) erkennt ihr eine gewisse Bedeutung zu. Die dritte Ansicht, die heute noch Geltung hat, ist die von der toxischen Genese der Hypertonie bei Nierenerkrankungen, daß nämlich die durch die insufficiente Niere nicht ausgeschiedenen stickstoffhaltigen Schlacken des Stoffwechsels die Hypertonie hervorrufen (Senator,[7]) Strauß,[8]) Müller),[9]) ja daß die die Hypertonie erzeugenden Substanzen vielleicht identisch sind mit denen, welche die echte Urämie hervorrufen (Müller l. c.). Unsere Befunde geben, wie gesagt, keiner dieser Ansichten recht, noch widersprechen sie einer derselben. Es wird ja wohl überhaupt schwer möglich sein, jener Frage von klinischen Beobachtungen und Untersuchungen ausgehend näher zu treten. Keinesfalls können wir sagen, daß unsere Resultate für die letztgenannte Theorie sprechen, daß etwa die im Blute angehäuften Stoffe des RN die Hypertonie erzeugen. So viel ist sicher, daß man zu Zeiten die höchsten Blutdruckwerte bei Kranken feststellen kann, ohne daß der RN im Blute erhöht gefunden würde. Eher könnte man von einem in gewissen Sinne umgekehrten Verhältnis sprechen: Daß der Kontraktionszustand der kleinen Arterien der Niere, der oft mit einem solchen der übrigen kleinen Arterien des Körperkreislaufes vergesellschaftet ist und dann in einer Hochstellung des Blutdruckes seinen Ausdruck findet, zur Zirkulationsstörung in der Niere führt und auf diese Weise selbst in gewissem Sinne zur Ursache für den Anstieg des RN im Blute wird. Immerhin glauben wir, daß man bei strenger Kritik der vorliegenden Tatsachen auch heute noch nicht berechtigt ist, die Theorie von der toxischen Genese der Hypertonie bei Nierenerkrankungen als erledigt anzusehen. Die von Strauß[10]) hervorgehobene Tatsache, daß vornehmlich jene Arten von Nierenerkrankungen mit Hypertonie einhergehen, die eine Neigung zur Retention N-haltiger Schlacken des Stoff-

1) M. B. Schmidt, Verhandl. des deutsch. path. Ges. 1905.
2) Loeb, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85, S. 348.
3) l. c. S. 1297ff.
4) l. c. S. 1291 u. 1299.
5) Jawein, Berliner klin. Wochenschr. 1920, S. 869.
6) l. c. S. 1284.
7) l. c. S. 126 u. a. O.
8) l. c. S. 91—93 u. 96—97.
9) l. c.
10) l. c.

wechsels besitzen, der Umstand ferner, daß die Substanzen des RN ins Blut injiziert, eine Blutdrucksteigerung bewirken (Backmann),[1]) sind doch wichtige Momente, die nicht außer Acht zu lassen sind. Auch die Befunde, daß bei Kranken mit hoher Hypertonie der RN-Spiegel im Blute oft normal gefunden wird, widersprechen vielleicht nur scheinbar jener Theorie. Nach neueren Untersuchungen (Becher,[2]) Monakow)[3]) besteht nämlich ein Gefälle zwischen dem RN-Gehalt der Gewebe und dem des Blutes[4]) der Art, daß die Gewebe meist relativ mehr RN enthalten als das Blut. Die Gewebe zeigen die Eigenschaft die Stoffe des RN zu speichern und bei Retention des RN durch die Nieren steigt derselbe im Blute erst dann an, wenn die Gewebe gesättigt sind. Demnach ist es sehr wohl möglich, daß in den Fällen von Hypertonie (vielleicht auch bei den von uns beobachteten), bei denen die Höhe des RN-Spiegels im Blute normal gefunden wird, doch eine Retention besteht und der retinierte RN in den Geweben angehäuft ist. Es bestünde dann auch die Möglichkeit, daß die in den Geweben angehäuften toxischen Substanzen des RN eventuell von einem zentralen Angriffspunkt aus (Medulla oblongata, Vasomotorenzentrum) die Hypertonie erzeugen.

Es ist wohl einzusehen, daß das alles für den Kliniker vorläufig nur den Wert von Hypothesen hat. Den Eindruck wird man aber nicht von der Hand weisen können, daß die Rolle der Niere bei der Pathogenese der Hypertonie, wenn auch keine ausschließlich dominierende, so doch eine sehr große ist. Zwar sprechen gewisse Beobachtungen von hoher Hypertonie ohne Veränderungen an der Niere (Pal,[5]) R. Schmidt[6])), vielleicht dagegen. Demgegenüber stehen die Befunde von Fahr nnd v. Romberg und seinen Schülern von Fällen mit starker Herzhypertrophie und Hypertonie ohne Veränderungen in den kleinen präkapillaren Arterien des übrigen Körperkreislaufes, ferner Befunde von Herzhypertrophie und Hypertonie, wo bei der Autopsie nur in den kleinen Nierenarterien hochgradige Veränderungen gefunden wurden. Diejenigen Autoren, die das größte Material von arteriosklerotischen Hypertonien (bzw. Nierensklerosen) klinisch und anatomisch bearbeitet haben (Volhard u. Fahr, Harpuder) betonen, daß die Beziehung von Hypertonie und Veränderungen am Gefäßapparat der Niere eine in die Augen fallende sei. So betont Fahr (l. c.), daß sich bei den Fällen von permanenter hoher Hypertonie — nur solche kommen hier in Betracht — zumeist deutliche Verände-

1) Cit. nach Volhard.
2) Becher, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 128, S. 1, u. Bd. 129, S. 1.
3) l. c.
4) Vgl. auch Löwy u. Mendl (l. c.).
5) Pal, Med. Klin. 1919, S. 662.
6) l. c.

rungen in den kleinen Nierengefäßen nachweisen lassen. An einem überaus großen Material zeigt ferner Harpuder,[1]) daß bei den Fällen von permanenter hoher Hypertonie (über 160 mm Riva-Rocci max.) in 90% der Fälle Störungen der Nierenfunktion vorhanden sind und sich in fast 100% bei der Autopsie Veränderungen an den Nieren vorfinden. Eine zweite Tatsache, die für die große Bedeutung der Niere oder besser des Gefäßapparates der Niere bei der Genese der Hypertonie spricht, ist die Blutdrucksteigerung bei der akuten diffusen Glomerulonephritis. Hier sehen wir die gewaltige Reaktion der Blutdrucksteigerung binnen wenigen Tagen eintreten. Es läßt sich wohl der Einfluß, den der Gefäßapparat der Niere auf den Kontraktionszustand der gesamten Arteriolen des Kreislaufes, somit auch auf den Blutdruck ausübt, kaum verkennen. Sehen wir doch gerade bei den Nierenerkrankungen Blutdrucksteigerung auftreten, bei denen der Gefäßapparat der Niere (Nierenarterien und Glomerulus) mitergriffen ist (diffuse Glomerulonephritis und Sklerose) (Volhard[2])). Es trifft wohl mit das Wesentliche dieses Zusammenhangs, wenn Fahr[3]) u. Strauß[4]) zu seiner teilweisen Erklärung darauf hinweisen, daß der Gefäßapparat der Niere den übrigen Gefäßgebieten des Organismus gegenüber eine Sonderstellung[5]) einnimmt. Denn in der Niere hat der Gefäßapparat nicht nur die Aufgabe der Blutzufuhr, sondern er tritt in Form des Glomerulusapparates und seiner Schlingen zur Funktion des Organes selbst in innigste Beziehung, so daß es begreiflich erscheint, daß Erkrankungen und Schädigungen daselbst bei der Wichtigkeit jener Funktion[6]) große Wirkungen auf entfernte Teile im Organismus ausüben. Es übt auch kein anderes Organ eine solche Fernwirkung in kürzester Zeit auf den ganzen Zirkulationsapparat, speziell auf die Einstellung des Tonus der kleinen Arterien aus, wie die Niere. Es mag zutreffen, daß die Arteriosklerose der kleinen Arterien die primäre Veränderung ist, eine Folge der Abnützung durch die Schädigungen des Lebens, zu einer permanenten hohen Hypertonie kommt es aber vorzüglich dann, vielleicht überhaupt erst dann,

1) l. c.
2) l. c.
3) l. c. Bd. 226, S. 119 u. S. 175.
4) l. c.
5) Siehe die grundlegenden Ausführungen bei Strauß (l. c. S. 95).
6) Durch den Einfluß, den die Nierentätigkeit auch auf die Blutbeschaffenheit nimmt.

wenn die kleinen Nierenarterien mitergriffen werden und die Blutzufuhr zur Niere behindert ist.

Gerade hier ergibt sich ein Gesichtspunkt, der für das Verständnis der Rolle des Gefäßapparates der Niere bei der Genese der Hypertonie mit der wichtigste ist: das ist der biologische. Eine einerseits im ganzen Organismus so eingreifende, andererseits in der menschlichen Pathologie so verbreitete mächtige Reaktion, wie sie die Blutdrucksteigerung darstellt, ist vom biologischen Standpunkt aus nicht anders faßbar als ein Kompensationsvorgang, eine Regulationseinrichtung. Am einleuchtendsten ist es, wenn man, wie dies viele Forscher[1]) taten, annimmt, daß Herzhypertrophie und Hypertonie als kompensatorische Kräfte wirken gegenüber Hindernissen im renalen Kreislauf und diese Hindernisse überwindend die Zirkulation in der Niere aufrecht erhalten. Mit dem Erlahmen jener Kräfte und der Stagnation der Blutzufuhr zur Niere ist das Leben unvereinbar, wie es uns die menschliche Pathologie ja immer wieder vor Augen führt. Es ist das Phänomen der Hypertonie vom biologischen Standpunkt fast nur so verständlich, wenn wir sie für eine Kompensationseinrichtung, für einen im Laufe der Phylogenese erworbenen Regulationsmechanismus im Sinne der Biologie ansehen, der dann in Aktion tritt, wenn die Blutzufuhr zur Niere und damit die Harnbereitung gestört ist.

Fassen wir unsere Resultate kurz zusammen, so müssen wir sagen, daß wir unter mehr als 50 Fällen von hoher arteriosklerotischer Hypertonie, von denen der größte Teil in länger dauernder klinischer Beobachtung stand, in mehr als $^2/_3$ der Fälle vorübergehend Störungen der Nierenfunktion feststellen konnten. Unter diesen periodisch nachweisbaren Störungen waren vor allem vorübergehende mäßige Erhöhungen des RN-Spiegels im Blute am auffallendsten. Häufig konnten wir in den Fällen auch Störungen der Tätigkeit anderer Organe beobachten, die ihrer Natur nach als durch Arteriosklerose des betreffenden Gefäßgebietes bedingt aufgefaßt werden mußten; oft traten letztere Störungen gerade in jenen Perioden gestörter Nierenfunktion stärker hervor, ebenso zeigten nicht selten die subjektiven Beschwerden der Kranken zu diesen Zeiten eine auffallende Verschlechterung. Die hierher gehörenden Fälle mußten ihrem klinischen Symptomenbild, sowie dem Verhalten der Nierenfunktion nach (außerhalb jener

1) cf. Strauß, l. c.; Bier, Münchener med. Wochenschr. 1900, H. 16 u. a., u. Volhard (l. c.).

Perioden!) unter die Formen gezählt werden, die von Volhard und Fahr als benigne oder blande Nierensklerose cherakterisiert wurden. Demgegenüber zeigte eine Anzahl von Fällen, die nach der von Volhard gegebenen Charakterisierung als maligne Nierensklerosen aufgefaßt werden mußten (sämtliche mit Retinitis albuminurica!) eine stets gestörte Nierenfunktion; insbesondere war der auch hier wiederholt bestimmte RN-Spiegel im Blute stets erhöht. Die periodischen Störungen der Nierenfunktion bei den Fällen von benigner Sklerose können nicht durch cardiale Stauung erklärt werden; denn mit wenigen Ausnahmen zeigten die beobachteten Fälle keine Zeichen von allgemeiner Herzinsufficienz und keine Stauung in den Venen des großen Kreislaufes. Die einzig mögliche Erklärung für jene periodischen Störungen der Nierenfunktion bei den benignen Sklerosen ist die, daß bei vorhandener Arteriosklerose der kleinen Nierengefäße (Arteriosklerose) zeitweise erhöhte Zirkulationsstörungen jene Störungen der Nierenfunktion herbeiführen; dieses vorübergehende Sinken der Zirkulationsgröße hat wahrscheinlich zum großen Teil seine Ursache in einer Erhöhung des Hindernisses in der arteriellen Strombahn, durch funktionelle Kontraktionszustände der kleinen Nierenarterien, analog denen, wie sie bei Arteriosklerose anderer Gefäßgebiete mit konsekutiver Störung der Organfunktion schon lange bekannt sind. Eine gewisse Rolle muß auch gewissen vorübergehenden Schwächezuständen des linken Ventrikels mit Abnahme der treibenden Kraft (Vis a tergo) beim Zustandekommen jener Zirkulationsstörungen zuerkannt werden. Im Gegensatz dazu dürfte bei der malignen Sklerose das Zirkulationshindernis überwiegend durch hochgradige anatomische Veränderungen in den kleinen Arterien der Niere bedingt sein; infolge des hier mehr anatomisch fixierten Hindernisses zeigen auch Zirkulations- und Funktionsstörung ein mehr konstantes Verhalten.

Aus der medizin. Klinik Würzburg.

Über das Verhalten der Typhusbazillen gegenüber den baktericiden Kräften des Blutes.

Von

Dr. **L. Bogendörfer,**

Assistent der Klinik.

Bakterämien sind beim Typhus abdominalis eine regelmäßige Erscheinung; doch gelingt es bei den einzelnen Fällen nicht, zu allen Zeiten während der Erkrankung aus dem Blute die Typhusbezillen zu züchten, auch bestehen erhebliche Tagesschwankungen in der Menge der im Blut befindlichen Keime. Faßt man neben diesen klinischen Erscheinungen die Tatsache ins Auge, das in vitro Typhusbazillen rasch den baktericiden Einflüssen des Blutes erliegen, so ist wohl der Schluß zulässig, daß die in den Blutkreislauf gelangten Typhuskeime dort zugrunde gehen.

Die Tatsache jedoch, Typhusbazillen trotz ihrer geringen Widerstandskraft den keimvernichtenden Kräften des Blutes gegenüber auf bluthaltigen Nährböden zu züchten, wurde als merkwürdige Erscheinung Gegenstand eingehender Untersuchungen, besonders von Stern und seinen Schülern. Man glaubte annehmen zu können, daß die im Blut befindlichen Keime eine Art von Immunität gegen die blutbaktericiden Kräfte sich erworben hätten und sie deshalb im Gegensatz zu Laboratoriumsstämmen resistent gegenüber der Baktericidie des Blutes wären.

Daß aber trotzdem auch die dem Blute Typhöser entstammenden Typhusbazillen Einwirkungen durch die baktericide Kraft des sie beherbergenden Blutes erleiden, erhellt sich aus Beobachtungen Schottmüller's. Bei der Züchtung von Typhusbazillen wachsen im Gegensatz zu Blutnährböden, denen Galle zugesetzt ist, lediglich auf Blutplatten (Mischung von je 2—3 ccm Venenblut mit 5 ccm Agar) wenige Keime; man muß also annehmen, daß eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Keimen entweder abgetötet wurde oder sich jedenfalls nicht zur Kolonie vermehrte. Auch der

Umstand, daß die aufgehenden Kolonien erst nach Ablauf einer viel längeren Spanne Zeit sich zeigen als auf den gallehaltigen Nährböden, gilt Schottmüller als Beweis für die hier wirkenden baktericiden Kräfte des Blutes.

In einer in jüngster Zeit aus der Klinik Schottmüller's hervorgegangenen Arbeit von Weinberg, „Über die Blutbaktericidie des Menschenblutes gegenüber der Typhus-Coligruppe" wurde wiederum die starke bakterienvernichtende Kraft des Menschenblutes Typhusbazillen gegenüber betont. Unterschiede in dem Verhalten verschiedenartiger Typhusstämme wurden dabei nicht beobachtet. In früheren Arbeiten dagegen, speziell in der von Marmann mit dem Ziel ausgeführten, die Blutbaktericidie als diagnostisches Hilfsmittel zu verwenden, wurde immer die unterschiedliche Widerstandsfähigkeit von Typhuskeimen hervorgehoben. Ich hielt es deshalb nicht für unwichtig, nochmals Versuche zur Klärung der Frage anzustellen, ob gesetzmäßige Unterschiede in der Resistenz der Typhuskeime gegenüber dem menschlichen Blut festzustellen sind unter Berücksichtigung der Herkunft der einzelnen Stämme.

Eine Reihe von baktericiden Plattenversuchen mit verschiedenen Typhusstämmen sollte darüber Aufklärung verschaffen und zwar wurden verwendet

1. Stämme, die frisch aus dem Blute Typhöser gezüchtet waren;
2. Stämme aus dem Stuhl von Typhuspatienten;
3. ein aus dem Harn gezüchteter Stamm;
4. verschiedene Laboratoriumsstämme.

Die Stämme wurden auf Agar gezüchtet. Die Versuchsanordnung war folgende: Das unter sterilen Kautelen der Versuchsperson entnommene Blut wurde durch Schütteln in einem Glasperlen enthaltenden Pulverglas defibriniert, 6 ccm davon in einem Reagenzglas mit 0,1 ccm einer hochgradig verdünnten Bouillon-Bakterienaufschwemmung beimpft und davon dann sofort nach der Beimpfung, nach 3, 6 und 12 Stunden Blutplatten gegossen. Die zu diesen Versuchen angewandte Technik entspricht der von Schottmüller zum „Virulenzversuch" angegebenen. Sie unterscheidet sich von der von Stern und Marmann benutzten, wo lediglich das Serum verwendet wurde und von der Methode von Eppstein und Korte, die durch Natriumoxalat flüssig erhaltenes Blut zur Anwendung brachten. Dabei waren folgende Gründe maßgebend bei der Anwendung dieser Technik: Bei ausschließlicher Verwendung des Serums können zwar durch fallende Ver-

dünnungen feinere Unterschiede beobachtet werden; aber die Blutbaktericidie ist zweifellos sowohl von den Corpusculären als auch von den flüssigen Blutbestandteilen abhängig. Defibriniertes Blut wurde verwendet und nicht solches, wo durch chemische Zusätze die Gerinnung aufgehoben war, weil dies Verfahren am wenigsten Fehlerquellen birgt.

Bei meinen Versuchen waren stets die aus dem Blute und dem Stuhl der einzelnen Typhuspatienten gezüchteten Stämme gleich alt.

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse dieser Versuche siehe Tabelle I.

Bei Fall I und II wurde das bei der Entnahme steril befundene Blut der Typhuskranken verwendet, aus deren Blut einige Tage vorher die betreffenden Stämme gezüchtet waren. Das Blut von Fall III stammt von einem Typhusrekonvaleszenten, im Fall IV und V wurde Blut von Gesunden in Anwendung gebracht.

Bei allen Fällen wurden jedesmal verschiedene Typhusstämme geprüft; bei den Versuchen mit Blut von Rekonvaleszenten und Gesunden wurden auch mehrfache Paralleluntersuchungen vorgenommen.

Es zeigte sich bei all diesen Fällen, daß in vitro die Typhusbazillen der Einwirkung der keimvernichtenden Kräfte im Blute erliegen; bei den aus dem Stuhl gezüchteten Stämmen und solchen, die schon längere Zeit auf künstlichen Nährboden wuchsen (Laboratoriumsstämme) erfolgte die Keimvernichtung schon innerhalb von 12 Stunden. Im Gegensatz dazu fanden

Tabelle I.

Stamm gezüchtet:	Fall I. Keime in 1 ccm					Fall II. Keime in 1 ccm					Fall III. Keime in 1 ccm					Fall IV. Keime in 1 ccm					Fall V. Keime in 1 ccm				
	bei der Aussaat	nach Stunden 3	6	12	24	bei der Aussaat	nach Stunden 3	6	12	24	bei der Aussaat	nach Stunden 3	6	12	24	bei der Aussaat	nach Stunden 3	6	12	24	bei der Aussaat	nach Stunden 3	6	12	24
aus Blut:	100	70	20	5	0	250	80	40	12	0	180	80	50	20	0	250	120	35	6	0	78	32	12	2	0
aus Stuhl:	135	80	40	0	0	200	70	26	0	0	500	100	20	0	0	230	75	21	0	0	82	29	5	0	0
Laboratoriumsstamm:	125	80	35	0	0	150	75	30	0	0	250	70	40	0	0	200	35	17	0	0	65	21	3	0	0

sich bei den mit Blutstämmen geimpften Reagenzröhrchen noch regelmäßig nach 12 Stunden lebensfähige, bei der Aussaat auf Platten sich zu Kolonien vermehrende Keime. Nach 24 Stunden allerdings waren auch von diesen Blutstämmen alle Keime der Blutbaktericidie erlegen.

Aus diesen durchwegs gleichartigen Beobachtungen darf wohl der Schluß gezogen werden, daß die frisch aus dem Blut gezüchteten Typhusstämme resistenter gegen die keimvernichtenden Kräfte des Blutes sind als die aus dem Stuhle Typhöser gewonnenen.

Außer der Lösung der Frage nach Resistenzunterschieden von ihrer Herkunft nach unterschiedlichen Bazillusstämmen sollten diese Versuche auch zur Beantwortung der Fragen dienen, ob im Verlauf einer Typhuserkrankung sich die Blutbaktericidie ändert und ob diesbezügliche Unterschiede zwischen dem Blut Gesunder und Typhöser bestehen. Aus der klinischen Erfahrungstatsache, daß im weiteren Verlauf des Typhus die Bakterämie eine immer seltenere Erscheinung wird, kann zwar nicht eine Steigerung der die ins Blut eingedrungenen Keime vernichtenden Kräfte angenommen werden; es werden eben vom Entwicklungsherd der Keime aus — Typhus als Sepsis aufgefaßt im Sinne Schottmüller's — weniger häufige und starke Invasionen in die Blutbahn erfolgen. Doch wäre es denkbar, bei der allmählichen Vermehrung der Abwehrstoffe im Verlaufe der Heilung, daß auch die Blutbaktericidie eine Steigerung erfährt; andererseits wäre auch die Möglichkeit eines Verbrauchs und einer Minderung der keimvernichtenden Kräfte im Blute nicht auszuschließen.

Die Frage nach einer Zunahme baktericider Kräfte des Blutes während einer Typhuserkrankung wurde mehrmals schon aufgeworfen, meist aber nur bei Verfolgung anderer Ziele gestreift. Stern findet ebenso wie Widal keine wesentliche Änderung dieser Verhältnisse während des Krankheitsverlaufs; diese Befunde aber wurden, wie Eppstein und Korte bemerken, mittels sehr ungenauer Versuchsanordnung erhoben, wohl weil sie nicht im eigentlichen Rahmen der jeweiligen Fragestellung lagen. Marmann beobachtete beim baktericiden Reagenzglasversuch bei Verwendung besonders geeigneter Typhusstämme Unterschiede zugunsten stärkerer Baktericidie des Blutes Typhöser; Voraussetzung ist aber Verwendung besonders wenig resistenter Laboratoriumsstämme.

Analog der Versuchsanordnung zur Prüfung der Resistenz einzelner Typhusstämme gegenüber der Blutbaktericidie wurde in

einer weiteren Versuchsreihe das Blut von Typhuspatienten zum baktericiden Plattenversuch verwandt zu verschiedenen Zeiten der Erkrankung. Beim Eintritt in das amphibolische Stadium gelang es leicht während der Fieberremissionen steriles Blut zu entnehmen. Die baktericide Wirksamkeit dieses Blutes wurde nun gegenüber nur wenige Tage alten, aus Blut und Stuhl gezüchteten, vom gleichen Patienten herrührenden Stämmen geprüft und in entsprechenden Zwischenräumen diese Versuche wiederholt. In 2 Fällen konnten aus dem Blut noch während des amphibolischen Stadiums neue Stämme gezüchtet werden; ferner auch einmal noch am 30. Krankheitstag während eines leichten Recidivs.

Die Ergebnisse sind aus Tabelle II ersichtlich.

Auch bei diesen Versuchen erlagen stets die Keime den baktericiden Kräften im Blute; die dem Blute entstammenden Bazillen zeigten sich stets resistenter als die aus dem Stuhle gezüchteten. Eine deutliche Zu- oder Abnahme der baktericiden Kräfte des Blutes während der Krankheitsdauer konnte nicht gefunden werden. Bei Fall VI erfolgte zwar am 38. Krankheitstag die Abtötung auch der aus dem eigenen Blute stammenden Keime schon innerhalb 12 Stunden, während an früheren Terminen stets nach diesem Zeitraum noch lebens- und vermehrungsfähige Keime vorhanden waren. Trotzdem soll dies nicht als Zunahme der baktericiden Kräfte gedeutet werden, denn erstens war der hier verwendete Stamm schon 10 Tage alt und zweitens bestand zu dieser Zeit wegen eines Staphylokokkenabscesses eine nicht unbeträchtliche Leukocytose. Wie aber bekannt, wird durch reichliche Leukocytenanwesenheit die Blutbaktericidie gesteigert; da aber eine wie im erwähnten Falle beobachtete Leukocytose nicht bei normalem Verlauf eines Typhus abdominalis auftritt, so ist auch die hier anscheinend erhöhlte Blutbaktericidie nicht als typisch anzusprechen. Daß im Falle VII am 48. Krankheitstage der damals bereits 22 Tage alte, letzte aus dem eigenen Blute gezüchtete Stamm ebenfalls innerhalb 12 Stunden vernichtet wurde, kann auch nicht als Zeichen einer zunehmenden Blutbaktericidie gedeutet werden, da dieser Stamm schon als wenig resistenter Laboratoriumsstamm aufgefaßt werden muß. Beachtenswert ist im Fall VIII die verhältnismäßig große Resistenz des frisch aus dem Harn des Patienten gezüchteten Stammes.

Bei Vergleichen mit dem Blut Gesunder zeigte sich, daß auch hier im allgemeinen frisch aus dem Blut gezüchtete Stämme über 12 Stunden den baktericiden Kräften des Blutes stand halten.

Tabelle II.

Blutentnahme am Krankheitstag	Eigener Stamm vom Krankh.-Tag	aus:	Keime in 1 ccm Blut				
			bei der Aussaat	nach Stunden 3	6	12	24
		Fall VI.					
21.	18.	Blut	180	100	55	3	—
		Stuhl	150	80	30	—	—
		Lab.-Stamm	140	20	9	—	—
26.	18.	Blut	200	80	40	12	—
		Stuhl	250	60	25	—	—
		Lab.-Stamm	180	70	19	—	—
30.	28.	Blut	80	35	12	8	—
		Stuhl	70	22	10	—	—
	18.	Blut	65	28	15	—	—
		Stuhl	80	30	13	—	—
38. (Leukocytose wegen Abscess)	28.	Blut	78	32	12	—	—
		Stuhl	82	29	5	—	—
	18.	Blut	57	27	8	—	—
		Stuhl	73	22	4	—	—
		Fall VII.					
22.	16.	Blut	100	70	25	5	—
		Stuhl	135	80	30	—	—
28.	16.	Blut	90	50	30	2	—
		Stuhl	100	45	15	—	—
38. (Recidiv)	26.	Blut	250	80	21	8	—
		Stuhl	200	60	14	—	—
48.	26.	Blut	75	35	15	—	—
		Stuhl	100	60	12	—	—
		Fall VIII.					
18.	15.	Blut	—	—	—	—	—
		Harn	400	100	66	12	—
		Stuhl	320	120	35	—	—
22.	20.	Blut	80	42	19	4	—
	15.	Harn	60	25	18	—	—
	20.	Stuhl	85	29	12	—	—
34.	20.	Blut	200	80	27	3	—
		Stuhl	180	70	25	—	—

Deutliche Unterschiede gegen das Blut Typhöser lassen sich nicht feststellen.

Die Ergebnisse dieser Versuche lassen sich also dahin zusammenfassen:

1. Es bestehen Unterschiede in der Resistenz bei den ihrer Herkunft nach verschiedenen Typhusbazillenstämmen gegenüber den keimvernichtenden Kräften des Blutes. Am meisten widerstandsfähig sind die frisch aus dem Blute gezüchteten Keime

verglichen mit solchen aus dem Stuhle stammenden und Laboratoriumsstämmen.

2. Unterschiede in der Stärke der baktericiden Kräfte im Blute scheinen während des Verlaufs eines Typhus nicht aufzutreten, wenigstens gelingt ihr Nachweis nicht mit der hier angewandten Methode; auch bestehen wohl keine nennenswerten Unterschiede in diesem Sinne zwischen dem Blut Typhöser und Gesunder.

Literatur.

Stern, Klinisch-bakt. Beiträge zur Path. u. Ther. des Abdominaltyphus. Leipzig 1895. — Korteu. Eppstein, Münchener med. Wochenschr. 1906, S. 1149. — Marmann, Arch. f. Hygiene Bd. 76, 1912. — Runge-Roosen, Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 43. — Müller-Gräf, Ebenda H. 8. — Schottmüller, Mohr-Stähelin, Handb. d. inn. Med. Bd. I. — Schottmüller u. Barfurt, Beitr. z. Klinik d. Infektionskrankh. 3, S. 291. — Bogendörfer, Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 35. — Weinberg, Dissert. Hamburg S. S. 5, 1921.

Kleinere Mitteilung.

Bemerkung zur Arbeit von Dr. Wilhelm Neumann: „Die Bedeutung des zweigeteilten rechten Vorhofbogens im Röntgenbilde“ in Bd. 137, H. 3/4 des Deutschen Archivs f. klin. Med.

Von

H. Aßmann,

Leipzig.

Die Deutung der Zweiteilung des rechten Herzrandes ist nicht mehr strittig gewesen, wie Neumann meint, sondern die Erklärung durch den oberhalb des rechten Vorhofs vorspringenden **linken** Vorhof von mir in dem Vortrage: „Herz und Lunge bei Mitralfehlern im Röntgenbilde“ auf dem 32. Deutschen Kongreß für innere Medizin, Dresden 1920 gegeben und durch autoptische Belege bewiesen worden.

Besprechungen.

1.

A. Weil, Die innere Sekretion. Julius Springer, Berlin, 1921.

Das Buch geht nicht wie die meisten anderen Werke über innere Sekretion von den einzelnen Blutdrüsen aus, sondern umgekehrt von den einzelnen Funktionen, es wird der Anteil der verschiedenen Sekrete an den Lebensäußerungen zu analysieren versucht. Im ersten Kapitel wird in einem historischen Überblick die Entstehung des Begriffes innere Sekretion und seine Erklärung auseinandergesetzt, dann folgt zunächst eine kurze, aber genügende Darstellung der Entwicklungsgeschichte und Histologie der Blutdrüsen mit hübschen Bildern. Das eigentliche Thema, die Beeinflussung der einzelnen Funktionen beginnt dann mit dem Blut, in weiteren Kapiteln werden Kreislauf, Atmung und Stimmbildung, Stoffwechsel, Wachstum und Körperform, Fortpflanzung, Geschlechtstrieb, Seelenleben abgehandelt. Der Beeinflussung der primären und sekundären Geschlechtsmerkmale und des Geschlechtstriebes ist im Verhältnis ein besonders breiter Raum gewährt, wohl mit Rücksicht auf die zurzeit allgemein interessierenden Steinach'schen Lehren. Einen Hinweis auf die Beeinflussung der Immunsubstanzen fand ich nicht, doch dürfte auf diesem Gebiet wenig Sicheres bekannt sein. Begrüßenswert sind die dann noch folgenden Kapitel über Chemie der Sekrete und Methoden zu ihrem Nachweis. Das klar geschriebene Büchlein kann besonders zur Einführung aufs beste empfohlen werden.

(H. Kämmerer, München.)

2.

Franz Nagelschmidt, Lehrbuch der Diathermie. 2. durchgesehene Auflage. 328 S. 155 Textabbildungen. J. Springer, Berlin. Preis 56,— M., geb. 64,— M.

Nach 7 Jahren erscheint die schon längst vergriffene Diathermie von Nagelschmidt in 2. Auflage. Man darf sagen „endlich", denn mit dem Neuerscheinen wird eine große Lücke ausgefüllt, nimmt doch das allgemeine Interesse an der Hochfrequenztherapie immer mehr zu. In der Neuauflage ist die zahlreiche, in den letzten Jahren erschienene Literatur eingehend berücksichtigt. Trotzdem haben sich größere Änderungen nicht als nötig erwiesen, ein Beweis für die erschöpfende und zeitgemäße Darstellung des Stoffes schon in der 1. Auflage. Nur das

Kapitel über die Augendiathermie ist erheblich erweitert, das über die „Kriegsdiathermie“ neu hinzugekommen.

Nach einer kurzen, leicht verständlichen Rekapitulation der wichtigsten Grundlagen der Elektrizitätslehre werden die physikalischen und technischen Grundlagen der Hochfrequenzströme und der Diathermie im besonderen besprochen. Dieses wichtige Kapitel — denn gründliche Kenntnis der Apparatur und der Technik ist für den Therapeuten unerläßlich — ist in kurzer, aber erschöpfender, auch für den physikalisch nicht geschulten Leser in leicht verständlicher Weise dargestellt. Bei einer Neuauflage ließe sich wohl eine Übereinstimmung der Erklärungsbuchstaben in den Schaltungsschemen und im Text durchführen.

Von großer Wichtigkeit ist auch das Kapitel über die experimentellen und biologischen Wirkungen. Nur ihre genaue Kenntnis läßt eine richtige Indikationsstellung zu und schützt vor kritikloser Anwendung, die dieses wichtige Heilmittel nur in Mißkredit bringen kann. Auch die Kontraindikationen lassen sich zwanglos aus den biologischen Wirkungen ableiten.

Das Kapitel über die klinische Anwendung der Diathermie wird in medizinische und chirurgische geteilt. Unter Berücksichtigung des ganzen Krankheitsgeschehens wird die Wirkung auf die einzelnen Krankheiten der verschiedenen Organsysteme erklärt. Frappante Beispiele veranschaulichen die Wirkungsweise. Besonderes Interesse erweckt die Anwendung der Diathermie bei Zirkulationserkrankungen. Durch Anwendung verschiedenster Technik haben wir in den Hochfrequenzströmen ein Mittel, in mannigfaltiger Weise auf den Blutdruck, auf den Tonus von Herz und Gefäßen einzuwirken. Zahlreiche Abbildungen von Pulskurven belegen die beschriebenen Erfolge, die besonders bei Arteriosklerose mit ihren mannigfaltigen Symptomen in Erscheinung treten. Besonders erwähnenswert sind auch die günstigen wenn auch nur symptomatischen Erfolge bei Tabes.

Die erfolgreiche und relativ einfach zu handhabende chirurgische Diathermie bei malignen und benignen Tumoren, Naevis usw. wird durch viele gute Abbildungen veranschaulicht, die z. T. Dauerheilungen darstellen. Ein besonderes Kapitel ist der Lupusbehandlung gewidmet, bei dessen Lokalisation auf den Schleimhäuten die diathermische Koagulation als das aussichtsreichste Verfahren hingestellt wird.

Die „Kriegsdiathermie“ hat sich bei der Nachbehandlung von Verwundeten, besonders gut in Kombination mit Medikomechanik, bewährt.

So gibt Nagelschmidt eine ausgezeichnete Übersicht über das weite Anwendungsgebiet der Hochfrequenzströme. Wie der Verfasser aber richtig betont, sind die oft an Wunderheilungen erinnernden Erfolge nur bei gründlicher Kenntnis des Krankheitsgeschehens und verständnisvoller Anwendung einer exakten Technik möglich.

(Gerh. Hammer, München.)

Über Abgrenzung und Entstehungsursachen des Infantilismus.

Von

Prof. Dr. **Borchardt** (Königsberg).

Wenn der Infantilismusbegriff bis heute die verschiedensten Deutungen und Abgrenzungen erfahren hat, so hat das zum Teil historische Gründe. Dieser Begriff ist von Frankreich herübergekommen, wo man ursprünglich unter Infantilismus eine Entwicklungshemmung verstand, die sich sowohl auf körperliche wie geistige Eigenschaften bezog. Diese klare und dem Worte Infantilismus durchaus entsprechende Bedeutung fand aber nicht allgemeine Anerkennung. In Frankreich unterschied man sehr bald zwei Typen: den Typ Lorrain, der durch Schwäche und Kleinheit des Körpers und Entwicklungshemmung ausgezeichnet ist; und den Typ Brissaud, der auf Schilddrüseninsufficienz beruhen sollte. Mit Einführung dieses Typ Brissaud begann die Begriffsverwirrung, die in der Frage der Umgrenzung des Infantilismus auch heute noch nicht verschwunden ist.

Der Infantilismus ist bisher auf drei verschiedene Arten von Störungen zurückgeführt worden: entweder auf Entwicklungshemmung (Subevolutionismus) oder auf Erhaltenbleiben kindlicher Eigenschaften und Entwicklungsstufen oder schließlich auf mangelhafte Entwicklung und Unterfunktion gewisser endocriner Drüsen. Es sind also sehr verschiedene Momente zur Definition des Infantilismus herangezogen worden. Die Zurückführung des Infantilismus auf die Unterfunktion endocriner Drüsen beruht auf der Erfahrung, daß vor allem bei Hypothyreoidismus und Hypopituitarismus infantile Erscheinungen zu den regelmäßigsten Symptomen gehören. Umstritten ist aber die Frage, ob die dabei beobachteten Erscheinungen von Entwicklungshemmung gleichmäßig den ge-

samten Organismus betreffen oder nur einzelne Teile. Nur im ersteren Falle darf man von universellem Infantilismus sprechen; Falta,[1]) Mathes,[2]) Quadri, Bauer u. a. lehnen daher den endocrin bedingten Infantilismus ab. Die durch Hypogenitalismus hervorgerufenen Veränderungen gehören sicherlich dem universellen Infantilismus nicht zu. Ich[3]) habe in einer früheren Arbeit darauf hingewiesen, daß beim Hypogenitalismus die Symptome kindlicher Psyche und andere Zeichen von Infantilismus fehlen können. Die übrigen Symptome, insbesondere die Disproportion, d. h. die abnorme Extremitätenlänge, sind von den Erscheinungen des universellen Infantilismus so verschieden, daß es unverständlich ist, wie Peritz[4]) den Eunuchoidismus als die reinste Form des materiellen Infantilismus bezeichnen konnte. Nicht das Wachsen über das Alter hinaus, in dem der Mensch heranreift, ist für den Infantilismus charakteristisch, sondern gerade das verlangsamte Wachsen, die Entwicklungshemmung. Der primäre Hypogenitalismus hat also mit Infantilismus nichts zu tun. Ich hebe das besonders hervor, weil neuerdings Brandis[5]) das Fehlen sekundärer Geschlechtsmerkmale als ausreichendes Kriterium des Infantilismus hinstellt. Nach Brandis heißt Infantilismus „Stehenbleiben auf kindlicher Entwicklungsstufe". Diese Begriffsbestimmung muß entschieden abgelehnt werden. Es gibt keine kindliche Entwicklungsstufe, sondern nur eine Durchschnittsentwicklung für ein bestimmtes Alter. Und es gibt kein Stehenbleiben, so lange Leben besteht, sondern nur Evolution und Involution. In das Gebiet des Infantilismus gehören nur die Störungen der Evolution, so weit der in einem bestimmten Alter zu erwartende Durchschnitt nicht erreicht wird.

Es erscheint daher auch nicht zweckmäßig, die Feststellung kindlicher Formen, Proportionen, Größe und Psyche zur Grundlage des Infantilismusbegriffs zu machen, da diese Feststellungen immer nur relativen Wert haben. Nur die Beziehung zu dem durchschnittlichen Verhalten gleichaltriger Individuen gibt solchen Be-

1) Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913.

2) Der Infantilismus, die Asthenie und deren Beziehungen zum Nervensystem 1912.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1918, S. 348.

4) Der Infantilismus in Kraus-Brugsch, Spez. Path. u. Ther. innerer Krankh. Bd. 1, 1919.

5) Deutsches Arch. f. klin. Med. 1921, 136, S. 323.

griffsbestimmungen einen Inhalt. Das Vorhandensein kindlicher Proportionen kann auch dann nicht als Zeichen von Infantilismus angesehen werden, wenn diese Proportionen einem wesentlich früheren Entwicklungszustand entsprechen als die übrige körperliche und geistige Entwicklung. Ich werde später bei Besprechung der von Peritz beschriebenen Fälle von hypophysärem Zwergwuchs auf diese Verhältnisse noch näher einzugehen haben.

Aus alledem geht hervor, daß als einzige Grundlage für eine Begriffsbestimmung des Infantilismus die Entwicklungshemmung, der Subevolutionismus, zu brauchen ist. Ich sehe daher den Infantilismus als einen Zustand von Entwicklungshemmung an, der beim heranwachsenden Individuum dazu führt, daß körperliche und psychische Eigenschaften einem um mehrere Jahre jüngeren Alter entsprechen; beim Erwachsenen kann der Infantilismus erkennbar bleiben, wenn die erreichte körperliche und geistige Entwicklung wesentlich hinter dem Durchschnitt zurückgeblieben ist.

Die verschiedenen Einteilungsgrundsätze, die dem Infantilismusbegriff zugrunde gelegt worden sind, haben ihre Wurzel in den verschiedenen Einflüssen, die die Entwicklung und das Wachstum des Organismus und seiner Teile beherrschen. Im allgemeinen unterscheidet man drei verschiedene Faktorengruppen, die auf das Wachstum von Einfluß sind: 1. die vererbten „Wachstumsanlagen", die als funktionelle (energetische) Grundlagen für die individuelle und artspezifische Entwicklung des Individuums bzw. seiner Teile anzusehen sind; 2. die von den endocrinen Drüsen, vielleicht auch vom Nervensystem ausgehenden positiven und negativen Wachstumsreize; 3. die äußeren, durch Ernährung, Klima, physikalische und chemische Einflüsse, Infektionen und Intoxikationen charakterisierten Faktoren. Diese äußeren Faktoren können sowohl eine der Keimzellen als auch den durch Vereinigung der Keimzellen entstandenen Körper, das Soma, betreffen. Die dadurch bedingten Schädigungen können also blastogen oder somatisch sein.

Der Infantilismus — als ein durch Wachstumshemmung bedingtes Symptomenbild — kann mithin in vierfacher Weise entstehen: 1. durch Vererbung; 2. durch Keimschädigung (Blastophthorie); 3. durch Störungen im endocrinen Apparat; 4. durch äußere Einflüsse auf das Soma. Die ersten beiden Störungen sind blastogen, die letzten beiden somatisch bedingt.

Bevor auf die einzelnen Formen des Infantilismus näher eingegangen werden kann, müssen hier die Beziehungen zwischen Infantilismus und typischen Konstitutionsanomalien auseinandergesetzt werden. Der Rahmen, den Tandler dem Konstitutionsbegriff zugewiesen, indem er alle somatischen Einflüsse auf die Körperbeschaffenheit als konditionell von den konstitutionellen abtrennte, unter denen er lediglich die ererbten Störungen verstand, hat sich für die Pathologie der Konstitutionsanomalien als zu eng erwiesen. Wenn auch heute noch eine Reihe von Autoren die Trennung in Konstitution und Kondition im Tandlerschen Sinne beizubehalten sucht, so ergibt doch das nähere Studium der typischen Konstitutionsstörungen, daß eine solche Einteilung die überwiegende Mehrzahl der typischen Konstitutionsanomalien (exsudative Diathese, Status thymico-lymphaticus, eosinophile Diathese, Vagotonie, Arthritismus usw.) in zwei Teile schneiden müßte, weil diese Störungen eben zweifellos in einer großen Zahl von Fällen erst durch Keimschädigung oder intra- oder extrauterine Einflüsse erworben sind. Ebensowenig wie man berechtigt ist, die durch Diphtherie-, Influenzabazillen usw. bedingte Hirnhautentzündung von dem klinischeu Bilde der Meningitis abzutrennen, ebensowenig darf man den erworbenen Lymphatismus von den Konstitutionsstörungen abtrennen. Und damit ergibt sich die Notwendigkeit von selbst auch unter Konstitution die gesamte Körperbeschaffenheit zu verstehen, mögen die Faktoren, die sie bedingen, vor oder nach Vereinigung der Keimzellen wirksam geworden sein. Die auf die Konstitution einwirkenden Faktoren können zu blastogenen (vom Keime herstammenden) oder somatischen (den Körper betreffenden) Konstitutionsstörungen führen. Die blastogenen können ererbt oder durch Keimschädigung erworben, die somatischen intra- oder extrauterin entstanden sein.

Der Infantilismus läßt sich in dieses ätiologische System der typischen Konstitutionsstörungen nicht ohne weiteres eingliedern; er findet sich bei allen Formen typischer Konstitutionsanomalien, natürlich nur, soweit die Schädigungen den Organismus noch zur Zeit der Evolution, der Aufwärtsentwicklung, treffen. So findet sich der Infantilismus zusammen mit exsudativer Diathese, Status thymico-lymphaticus, Vagotonie, eosinophiler Diathese usw. und ebenso bei der Asthenie. Dagegen wird er naturgemäß bei den die absteigende Lebensperiode bevorzugenden Erscheinungen des Arthritismus (Diabetes, Fettsucht,

Gicht, chronischen Gelenkleiden, Arteriosklerose usw.) nicht angetroffen.

In einer Abhandlung über die typischen Konstitutionsanomalien habe ich[1]) gezeigt, daß die konstitutionellen Abweichungen nicht nur morphologischer, sondern vor allem funktioneller Art sind, und daß sie sich in einer gesteigerten oder herabgesetzten Reaktionsfähigkeit auf Reize äußern. Auf einer herabgesetzten Reaktionsfähigkeit beruht der Status asthenicus. Steigerung der Reaktionsfähigkeit findet sich bei allen anderen Formen von Konstitutionsstörungen, die ich deshalb unter dem gemeinsamen Namen Status irritabilis zusammengefaßt habe. Beide Formen entstehen häufig auf einem durch Variationen und Abwegigkeiten aller Art ausgezeichneten Terrain, das meist als „degeneratives Terrain" bezeichnet wird, obwohl es sich um Abartungen, aber nur gelegentlich um Entartungen handelt.

Auf Grund der Einteilung der Konstitutionsstörungen läßt sich nun auch eine ätiologische Einteilung des Infantilismus geben. Bei einer Form der ererbten Konstitutionsstörungen, nämlich bei der Asthenie, ist der Infantilismus Teilerscheinung der allgemein herabgesetzten Reaktionsfähigkeit. Die Entwicklungshemmung kann hier als Teilerscheinung der geringen Reaktionsfähigkeit angesehen werden. Nur in dieser Form findet sich ein ererbter universeller Infantilismus. Partialinfantilismen können Variationen oder Deviationen sein, die — wie jede Variation — bei jeder Form von Konstitutionsanomalie häufiger sind als bei normaler Körperverfassung. Diese Variationen gehören nicht zum Bilde des ererbten universellen Infantilismus. — Die Entwicklungshemmung durch Keimschädigung liegt der Mehrzahl der toxischen Formen von Infantilismus zugrunde. Es handelt sich auch hier um einen universellen Infantilismus, aber in der Regel ohne Asthenie. Die inkretorischen Störungen, die der dritten Gruppe der Formen des Infantilismus zugrunde liegen, entstehen in der Mehrzahl der Fälle auf der Basis eines Status irritabilis. Der Infantilismus ist dann von der Funktionsstörung gewisser endocriner Drüsen abhängig. Die überragende Bedeutung der endocrinen Drüsen für den Gesamtorganismus äußert sich u. a. auch darin, daß inkretorische Erkrankungen die Funktionsfähigkeit des Gesamtorganismus im Sinne erhöhter Reaktionsfähigkeit zu ändern pflegen. Die Erkrankungen endocriner Drüsen gehören daher auch

1) Allgem. klin. Konstitutionslehre. Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 21, 1922.

zu den wichtigsten Entstehungsursachen des Status irritabilis. Die in der vierten Gruppe zu besprechenden Fälle von Infantilismus, die durch äußere Einflüsse zustande kommen, haben mit typischen Konstitutionsstörungen nichts zu tun. Nur wenn diese Einflüsse außerdem ausgeprägte Funktionsstörungen endocriner Drüsen zur Folge haben, können sie zugleich die Erscheinungen des Status irritabilis hervorrufen.

Auf Grund dieser Überlegungen erscheint mir die folgende Einteilung des universellen Infantilismus geboten:

1. Infantilismus durch abnorme Wachstumsanlage = erblicher Infantilismus.
2. Infantilismus durch Keimschädigung (Alkohol, Blei, Röntgenstrahlen usw.).
3. Infantilismus auf Grundlage endocriner Störungen:
   a) dysthyreogener Infantilismus;
   b) hypophysärer Infantilismus;
   c) pluriglandulärer Infantilismus.
4. Dystrophischer Infantilismus:
   a) als Folge früh (u. U. intrauterin) erworbener Infektion (Lues, Tuberkulose, Lepra, Malaria, Pellagra, Echinococcus);
   b) als Folge von Ernährungsschäden;
   c) als Folge frühzeitiger Intoxikation (Alkohol);
   d) bei angeborenen und früh erworbenen Herzfehlern.

1. Infantilismus durch abnorme Wachstumsanlage = erblicher Infantilismus.

Fall U. K., 40 J., Aufwärterin, unverheiratet. Eltern und 4 Geschwister kräftig und breit gebaut. Die Mutter bekam ihr letztes Kind mit 45 Jahren, verlor die Periode Ende der vierziger Jahre. Beide Schwestern bekamen die Menses mit 17—18 Jahren, sind aber kräftig entwickelt. Die Großmutter mütterlicherseits war besonders klein, schmal gebaut und sehr schwächlich und hat die Periode ungewöhnlich früh verloren. — Pat. bekam die erste Regel mit 17 Jahren, die zweite 1 Jahr später, dann regelmäßig, alle 14 Tage, sehr stark, bis sie bereits mit 28 Jahren immer seltener wurde und mit 32 Jahren ganz aufhörte. Pat. war immer klein und sehr schwächlich, ist aber im letzten Jahre stark abgemagert infolge eines inoperablen Magencarcinoms, wegen dessen sie jetzt zum Arzt kommt. — Größe 1,52 m, Gewicht $36\frac{1}{2}$ kg. Sehr zierlicher Körperbau, schmaler paralytischer Brustkorb mit weiten Interkostalräumen, spitzem Rippenwinkel. Beiderseits Costa X. fluctuans. Fehlende Achselhaare, spärliche Schamhaare, infantiles Genitale. (Die vom Magencarcinom herrührenden Erscheinungen sollen hier nicht ge-

schildert werden.) Kein Eiweiß, kein Zucker. Blut: 52 % Hb., 4270000 R., 7300 W., 53 ½ % Neutroph., 39 ½ % kl. Lympho., ½ % gr. Lympho., ½ % Eos., ½ % Reizungsf., 5 ½ % Mononucl.

Die von der Großmutter mütterlicherseits ererbte verlangsamte Wachstumstendenz ist hier sehr ausgesprochen. Sie verursacht die auffallend geringe Körpergröße, ein niedriges Körpergewicht (das durch die Komplikation mit Magencarcinom auf 36,5 kg gesunken ist), spätes Auftreten und frühzeitiges Erlöschen der Menses, zierliche Körperform usw. Der Hypogenitalismus erscheint durchaus in Abhängigkeit vom Infantilismus. Fälle dieser Art werden in der Regel als asthenischer Infantilismus beschrieben. Dieser Ausdruck ist von Mathes und neuerdings von Albrecht weit über Gebühr auf eine Reihe von körperlichen Abweichungen des weiblichen Organismus ausgedehnt worden, die entweder der Asthenie oder dem Infantilismus nicht zugehören. Die angeborenen Zeichen körperlicher Abartung (die meist als Degenerationszeichen bezeichnet werden, besser aber Deviationszeichen genannt werden) haben mit dem universellen Infantilismus nichts zu tun. Der Rahmen für den Begriff des asthenischen Infantilismus ist also enger zu ziehen als gemeinhin geschieht. Nur die Fälle von Asthenie, bei denen die Entwicklungshemmung als Folge herabgesetzter Reaktionsfähigkeit Teilerscheinung der Asthenie ist, gehören hierher.

2. Infantilismus durch Keimschädigung.

Seitdem Forel auf die Keimschädigung oder Blastophthorie als ursächliches Moment einer ganzen Reihe psychischer und körperlicher Degenerationszeichen hingewiesen hat, muß die Keimschädigung als ein wichtiger Faktor bei der Entstehung zahlreicher angeborener Formanomalien angesehen werden, zu denen auch der Infantilismus zu rechnen ist. Insbesondere darf es wohl als sicher gelten, daß Alkoholismus gelegentlich durch Keimschädigung zu Infantilismus der Nachkommenschaft führen kann. Inwieweit auch andere chronisch wirkende Gifte lediglich durch Schädigung der Keimzellen zum Infantilismus führen, ist schwer zu entscheiden. Aus vereinzelten Fällen läßt sich ja ein solcher Zusammenhang nie mit Sicherheit erkennen.

Bei Tieren ist es wiederholt gelungen durch große Alkoholgaben hemmend auf die Körperentwicklung einzuwirken. Bei Rehpinschern soll es sogar ziemlich regelmäßig möglich sein durch fortgesetzte Alkoholvergiftung der Eltern Zwergpinscher zu er-

zeugen. Stockard[1]) paarte männliche und weibliche alkoholisierte Meerschweinchen. Von 42 Paarungen erzielte er nur 18 lebend geborene Junge. Von den 7 Tieren, die länger als einige Wochen am Leben blieben, waren 5 auffallend klein und in der körperlichen Entwicklung deutlich zurückgeblieben.

Einen Fall von Infantilismus, der wahrscheinlich durch Zeugung im Rausch entstanden ist, habe ich kürzlich beobachtet:

Fall M. P., 28 J., Buchhandlungsgehilfin. — Vater ehemaliger Fleischermeister, schwerer Potator, verstorben. Mutter gesund. Keine erblichen Krankheiten. Pat. ist die 3. von 4 Schwestern. Ihre Schwestern sind normal entwickelt. Sie selbst war immer die kleinste in der Schule, hat etwas schwer gelernt. Erste Menses mit 20 Jahren, immer unregelmäßig, schmerzhaft, im letzten Winter $^1/_2$ Jahr ausgeblieben. Religionsschwärmerin. Hat eine Sekte gegründet. Lebt in ihren Religionsgedanken wie in einer Märchenwelt. Hat deshalb ihre Stellung aufgegeben. — Größe 150 cm, Gewicht 52 kg. Zierlicher Körperbau mit ganz gutem Fettpolster. Sekundäre Geschlechtscharaktere ausreichend entwickelt. 64 % Hbg. — Nach Annahme der sehr intelligenten ältesten Schwester ist Zeugung im Rausch als ursächlicher Faktor recht wahrscheinlich.

Die Frage, ob durch Röntgenbestrahlung der Keimdrüsen Infantilismus der Nachkommen hervorgerufen werden kann, ist neuerdings von Werner[2]) in bejahendem Sinne beantwortet worden. Auch Stettner[3]) teilt einen einschlägigen Fall mit. Wie bei der Schädigung durch Alkohol ist hier die Neigung zu frühzeitiger Unterbrechung der Schwangerschaft besonders groß. Die Kinder zeigen bei der Geburt keine Schädigung, die auf die vorausgegangene Bestrahlung der Mutter zurückgeführt werden konnte. „In den späteren Jahren scheint allerdings bei manchen Kindern ein gewisses Zurückbleiben in der Entwicklung feststellbar." — Diese Resultate stehen vorläufig im Gegensatz zu Untersuchungen von Nürnberger und Pankow, die bei Tieren durch Röntgenbestrahlung der Keimdrüsen keine Schädigung der Nachkommen hervorrufen konnten.

Für die vielverbreitete Annahme, daß Infektionskrankheiten der Eltern durch Keimschädigung zu Infantilismus der Kinder führen können, lassen sich keine Beweise erbringen. Peritz behauptet zwar, daß Syphilis, Tuberkulose, Pellagra und

1) Arch. of int. med. 1912, S. 369.
2) Münchner med. Wochenschr. 1921, S. 767.
3) Jahrb. f. Kinderheilk. 95, 1921, H. 3/4.

Malaria lediglich durch Keimschädigung bei Erkrankung der Eltern eintreten können. Es scheint mir aber viel wahrscheinlicher, daß es sich in diesen Fällen um eine intrauterine Infektion handelt, da die Annahme schwer fällt, daß infizierte Keimzellen die Fähigkeit der Befruchtung und Weiterentwicklung beibehalten können. Ein Infantilismus durch Keimschädigung bei Syphilis oder Tuberkulose der Eltern ist ebenso wenig bewiesen wie die erbliche Übertragung dieser Krankheiten selbst durch die Keimzellen.

3. Infantilismus auf Grundlage endocriner Störungen.

Bekanntlich führt im Tierversuch frühzeitige Entfernung von Schilddrüse, Hypophyse, Thymus zu einer sehr erheblichen Wachstumshemmung, insbesondere an den Extremitätenknochen. Dasselbe Bild findet sich auch bei Menschen, die mit einer aplastischen oder hypoplastischen Schilddrüse seit der Geburt behaftet sind, oder die in frühem Kindesalter an Myxoedem erkrankt sind. Und in gleicher Weise findet man die Wachstumshemmung als Teilerscheinung des Kretinismus, bei dem ja die hypoplastische Erkrankung der Schilddrüse zu den wichtigsten Teilerscheinungen des Krankheitsbildes gehört.

Auf die Unterfunktion der Hypophyse im kindlichen Alter als Ursache des Infantilismus hat Brandis neuerdings wieder hingewiesen. So gehört Infantilismus zu den regelmäßigen Begleiterscheinungen der hypophysären Fettsucht im Kindesalter. Die Wachstumshemmung ist hier um so auffallender als die Erkrankung mit Hypogenitalismus verknüpft ist und Ausfall der Genitalfunktion sonst zu einem verlängerten Extremitätenwachstum führt (s. u.). Obwohl nun die Dystrophia adiposogenitalis nach Nonne[1]) in einem Teil der Fälle auf angeborene Lues zurückzuführen ist, finden sich doch zweifellos die Erscheinungen des Infantilismus bei dieser Krankheit auch in solchen Fällen, in denen eine Lues congenita nicht in Betracht kommt. Der Infantilismus ist daher in diesen Fällen von der Hypophyse abhängig zu denken.

Ein nicht unerheblicher Teil der Fälle von Dystrophia adiposogenitalis ist mit Diabetes insipidus verbunden, der nach Frank ebenfalls auf die Funktionsstörung der Hypophyse zurückzuführen ist. Auch Fälle von Diabetes insipidus ohne Fettsucht sind nicht selten infantil (Strauß, Weber, Mamrot, Zundel u. a.). Einen einschlägigen Fall habe ich vor kurzem beobachtet:

1) Deutsche med. Wochenschr. 1916, S. 1338.

Fall E. W., Lernende, 15 J. Eltern und 6 Geschwister gesund und normal entwickelt, nur bei einer Schwester besteht erhebliche Polyurie. Sie selbst leidet seit 4. Lebensjahr an Polyurie und Polydipsie. Bis zum 8. Jahre Bettnässen. Seit 1 Jahre Nachtschweiße. In den letzten Monaten etwas Husten, ziemlich starke Kopfschmerzen. — Etwas blasses Mädchen von kindlichem Aussehen, noch völlig unentwickelt. Größe 1,38 m. Gewicht 32 kg. Scham- und Achselhaare fehlen noch. Brüste noch völlig kindlich geformt. Urinentleerung täglich 4—5 l. Kein Eiweiß, kein Zucker, spez. Gewicht 1003. Röntgenbild ergibt keine Erweiterung, aber deutliche Vertiefung der Sella turcica. Wassermann negativ.

Der beschriebene Fall ist in mancher Hinsicht nicht ganz geklärt. Trotzdem ergibt sich mit ziemlicher Sicherheit ein deutlicher Grad von Wachstumshemmung im Zusammenhang mit den Erscheinungen des Diabetes insipidus offenbar auf der Grundlage einer Veränderung der Hypophyse.

Von den hier beschriebenen Formen des hypophysären Infantilismus ist der hypophysäre Zwergwuchs abzutrennen, bei dem nicht eine einfache Wachstumshemmung, sondern verwickeltere Entwicklungsstörungen vorliegen. Ich denke hier besonders an die von Peritz beschriebenen Fälle, bei denen die Proportionen einem wesentlich früheren Kindesalter entsprechen als die übrige körperliche und geistige Entwicklung. Wenn einer der beschriebenen Zwerge mit 19 Jahren die Größe eines 11jährigen Kindes (135 cm), aber hinsichtlich der Größe seines Kopfes die Proportionen eines 5jährigen aufweist, so kann es sich nicht mehr um eine gleichmäßige Entwicklungshemmung handeln, wie sie dem Infantilismus zugrunde liegt. Solche Fälle sind daher unbedingt vom Infantilismus abzutrennen, dessen Wesen in einer gleichmäßigen Entwicklungshemmung aller Teile zu erblicken ist.

Insbesondere muß es völlig verwirren, wenn Peritz auch den Hypogenitalismus dem Infantilismus zurechnet und den Eunuchoidismus als die reinste Form des materiellen Infantilismus anspricht, „bei dem die kindliche Eigenart des Wachsens über die Zeit hinaus bestehen bleibt, in der der gewöhnliche Mensch wächst“. Das Wachsen der Extremitätenknochen wird in der Norm durch die hemmenden Einflüsse der Sexualhormone aufgehalten. Fehlt diese Hemmung, so wachsen die Gliedmaßen über das normale Maß hinaus in die Länge. Das hat mit Infantilismus nichts zu tun, sondern lediglich mit der inneren Sekretion der Sexualhormone. Für den Infantilismus ist gerade die geringe Wachstumstendenz charakteristisch. Nun finden sich ja allerdings beim Eunuchoidismus gewisse Erscheinungen von Wachstumshemmung,

vor allem der Geschlechtsorgane und der sekundären Geschlechtsmerkmale; aber eine gleichmäßige Wachstumshemmung fehlt, die als das Wesen des Infantilismus universalis anzusehen ist.

Der Hypogenitalismus kann als Teilerscheinung des Infantilismus auftreten; dann erstreckt sich die herabgesetzte Wachstumstendenz auch auf die langen Extremitätenknochen; der beim Hypogenitalismus sonst auftretende Hochwuchs bleibt aus. Diese Verhältnisse finden sich z. B. in dem oben beschriebenen Fall U. K. von Infantilismus mit Asthenie auf erblicher Grundlage (S. 134). Wo aber der Hypogenitalismus zu vermehrtem Längenwachstum führt, hat er mit dem Infantilismus universalis nichts zu tun, wenn auch die fehlende Genitalfunktion zu Entwicklungshemmung der sekundären Geschlechtsmerkmale führt. Es finden sich allerdings beim Eunuchoidismus gewisse Erscheinungen von Wachstumshemmung, aber eine gleichmäßige Wachstumshemmung aller Organe fehlt.

Auch die psychischen Veränderungen der Hypogenitalen sind — wie ich bereits einmal früher auseinander gesetzt habe[1]) — nicht als psychischer Infantilismus zu deuten. Sie können ganz fehlen oder sind als psychischer Feminismus zu bewerten, dürfen aber keinesfalls dazu führen, den Hypogenitalismus dem Infantilismus ohnes weiteres zuzurechnen.

Die Beziehungen zwischen Infantilismus und Hypogenitalismus können sich nun noch in einer anderen Form äußern. Auch ohne daß die Erscheinungen der Asthenie vorliegen, kann der Hypogenitalismus als Teilerscheinung des Infantilismus auftreten; auch hier bleibt — wie beim asthenischen Infantilismus — das abnorme Längenwachstum der Extremitäten aus.

Fall P. K., 17 Jahre, Dienstmädchen. Aus gesunder Familie. Etwas schwächlich. Noch nicht menstruiert. Gewicht 43 kg. Größe 1,50 m. Noch völlig unentwickelt. Brüste infantil. Uterus auffallend klein, Adnexe nicht tastbar. Fehlen der Scham- und Achselhaare. Kindliche Beckenform. Mäßiges Fettpolster. Schilddrüse eben tastbar. Keine Zeichen einer Hypophysenerkrankung. Normales Blutbild. 70 % Hbg.

Die Entstehungsursache dieses Falles ist ungeklärt. Handelte es sich primär um einen Hypogenitalismus, so wären sicher Erscheinungen von Hochwuchs festzustellen gewesen. Asthenie war nach dem ganzen Habitus auszuschließen. Andere endocrine Erkrankungen waren nicht nachweisbar. Dennoch darf eine primäre endocrine Störung (an der Schilddrüse oder Hypophyse) ohne nach-

[1]) l. c.

weisbare Krankheitserscheinungen als wahrscheinliche Entstehungsursache angesehen werden, da eine andere Erklärung noch weniger Wahrscheinlichkeit für sich hätte.

4. Dystrophischer Infantilismus.

Über den Einfluß der Ernährung auf das Körperwachstum sind eine Reihe von Tatsachen bekannt, die für die Entstehung des dystrophischen Infantilismus zweifellos von Bedeutung sind. Während vollkommene Nahrungsentziehung das Wachstum des jungen Tieres nicht zum Stillstand bringt, macht das Fehlen gewisser Bausteine des Eiweißmoleküls (Tryptophan und Lysin) das Wachsen unmöglich. Durch Tryptophanzusatz allein erfolgt Wachstumsstillstand. Erst der weitere Zusatz von Lysin läßt erneutes Wachsen des Organismus erkennen.

Nach Stepp führt der Mangel an Lipoidsubstanzen in der Nahrung zum Wachstumsstillstand. Dem Lipoidmangel kommt wahrscheinlich eine allgemeinere Bedeutung für die Entstehung des Infantilismus zu. Die Feststellungen Stepp's bilden daher die wichtigste Grundlage für das Verständnis des dystrophischen Infantilismus. Nach Peritz[1]) kommt durch Lipoidverarmung der Infantilismus bei angeborener oder früh erworbener Syphilis zustande; die Luestoxine haben eine große Verwandtschaft zu den Lipoiden, binden sich mit ihnen und entziehen sie auf diese Weise dem Körper. Nach Calmette[2]) haben Tuberkelbazillen und Tuberkulin, nach Petit[3]) Tetanus- und Diphtherietoxin die Eigenschaft Lezithin zu binden. Es ist also nicht unwahrscheinlich, daß früh erworbene Infektionskrankheiten, vor allem die Lues und Tuberkulose, durch Lipoidentziehung die Erscheinungen des Infantilismus hervorrufen. Peritz hat Recht, wenn er hervorhebt, daß diese Krankheiten nicht angeboren zu sein brauchen, um zum Infantilismus zu führen. Der von ihm angeführte Fall zweier Schwestern mit Infantilismus, die mit 4 und 6 Jahren Lues akquiriert hatten, ist besonders charakteristisch. Einen Fall von Infantilismus durch früh erworbene Tuberkulose sah ich während des Krieges. Er betrifft ein 14jähriges Mädchen aus gesunder Familie von der Größe und Entwicklung eines 10- bis 11-jährigen Kindes, das mit 3 bis 4 Jahren eine Lungentuberkulose akquiriert hatte, an der sie noch litt.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1908.
2) C. r. de l'ac. des sciences 1908.
3) C. r. soc. de biol. 64, 1908, S. 811.

Von anderen Infektionskrankheiten, die in früher Jugend zu Infantilismus führen können, sind Lepra, Malaria, Pellagra, Echinococcus zu nennen. Auch hier dürfte der erworbene Lipoidmangel das auslösende Moment für die Wachstumshemmung darstellen.

Wenn somit schon bei den Infektionskrankheiten mit Wahrscheinlichkeit die Lipoidarmut als wichtigstes ursächliches Moment für den Infantilismus anzusehen ist, so gilt das für diejenigen Formen des Infantilismus, die durch Ernährungsstörungen bedingt sind, vermutlich in gleichem Maße. Allerdings liegen beim Menschen die Verhältnisse wesentlich verwickelter als im Tierversuch. Der Nachweis, daß eine lipoidfreie oder lipoidarme Ernährung den Infantilismus verursacht hat, wird sich beim Menschen nie mit Sicherheit erbringen lassen. Wahrscheinlich gehören hierher die von Herter u. a. als intestinaler Infantilismus beschriebenen Formen bei kleinen Kindern mit gastro-intestinalen Störungen. Fälle dieser Art sind selten und bisher nur bei Kindern beobachtet worden. Auch bei Ernährungsstörungen vorübergehender Natur können — wie mir scheint — die Erscheinungen des Infantilismus gelegentlich ausgelöst werden. Ich lasse hier einen Fall folgen, der offenbar nicht dem Herterschen Typus entspricht:

Fall G. P., 7 Jahre, Faktorkind. Vater gesund, Mutter tuberkulös. Eine Schwester von 4 Jahren ist fast ebenso groß und schwer, der 5jährige Bruder größer und schwerer als Pat. — War als Säugling 2 Monate an der Brust, dann 4 Monate in Pflege. Dort bekam sie meist unverdünnten Haferschleim, fast keine Milch, bis sie in elendem Zustande mit schwerem Magen-Darmkatarrh von der Mutter nach Hause genommen wurde. Seitdem immer körperlich zurückgeblieben. Keine Tuberkulose. Größe 1.09 m. Gewicht 18 kg. 62 % Hbg. Klein und schwächlich. Innere Organe o. B.

Wie bei den Infektionskrankheiten, so spielt auch bei gewissen Vergiftungen, die zu Infantilismus führen, der Lipoidmangel — wie es scheint — die wesentlichste Rolle. Infolge seiner Lipoidlöslichkeit wirkt der Alkohol vornehmlich als Lipoidgift. Durch Alkoholisierung junger Tiere kann man besonders kleine Exemplare künstlich großziehen. Beim Menschen gehört der Infantilismus durch frühzeitigen reichlichen Alkoholgenuß glücklicherweise noch zu den Seltenheiten. Über einen besonders krassen Fall, den ich vor 17 Jahren beobachtet habe, will ich hier kurz berichten:

Ein 5jähriger Knabe, der mit Typhusverdacht zur Krankenhaus-

aufnahme kam, und dessen Erkrankung sich als richtiges Delirium tremens erwies, war im Wachstum wesentlich zurückgeblieben und erweckte den Eindruck eines 3jährigen Kindes. Wie Nachforschungen ergaben, war der Junge durch den Vater, der selbst Trinker war, an Bier- und Schnapsgenuß gewöhnt worden.

In das Gebiet des dystrophischen Infantilismus gehören auch die Fälle von Infantilismus bei angeborenen oder früh erworbenen Herzfehlern, über die ich keine eigenen Erfahrungen habe. Hier kann man die ungenügende Versorgung der Organe mit O_2 und Nährstoffen für die Entstehung des Infantilismus verantwortlich machen. Ob O_2-Mangel allein oder CO_2-Überladung des Blutes das Wachstum hemmt, ist noch nicht festgestellt. Es darf aber als wahrscheinlich gelten, daß auch hier ganz bestimmte Faktoren, d. h. der Mangel an bestimmten notwendigen Nährstoffen die Zelle in ihrer Entwicklung hemmt.

Die hier gegebene Auffassung über das Wesen des Infantilismus führt notwendig dazu die Möglichkeit infantiler Veränderungen zu den verschiedensten Zeiten des menschlichen Lebens anzunehmen. Das Alter der von mir beschriebenen Fälle schwankt zwischen 5 und 40 Jahren. Eine solche zeitlich weite Auffassung des Infantilismusbegriffs bedarf der Rechtfertigung. Alle Autoren, die das „Kindbleiben" als die wesentlichste Eigenschaft der Infantilen ansehen, erkennen nur solche Fälle als echten Infantilismus an, die in einem Alter, in dem in der Regel die Entwicklung beendet ist, noch deutliche Zeichen des Kindseins darbieten. In der Tat läßt es sich nicht leugnen, daß in und nach der Pubertät der Infantilismus die deutlichsten Erscheinungen macht. Der formative Einfluß der Keimdrüsen auf den Gesamtorganismus ist so groß, daß die Erscheinungen der verzögerten Geschlechtsreife als Teilerscheinungen des Infantilismus besonders auffallen müssen. So haben die meisten beschriebenen Infantilen ein Alter von 17 bis 25 Jahren. Es ist aber ganz zweifellos — und die oben beschriebenen Fälle zeigen das deutlich —, daß Entwicklungshemmungen auch während der Kindheit deutliche Erscheinungen machen können. Nimmt man an der Bezeichnung Infantilismus im Kindesalter Anstand, so soll man ihn durch Subevolutionismus ersetzen. Es ist aber nicht angängig, für den von Herter beschriebenen intestilalen Infantilismus — wie das Peritz vorschlägt — den Ausdruck Fötalismus zu wählen, da es sich nicht um einen Rückschlag in eine fötale Entwicklungsstufe, sondern um eine Wachstumshemmung in der kindlichen Entwicklungszeit handelt.

Über den sog. partiellen Infantilismus soll hier nicht ausführlich gesprochen werden. Man versteht darunter isolierte Hemmungsbildungen, die sich in allen möglichen Kombinationen finden können. Jedenfalls gelten für den partiellen Infantilismus ganz andere Bedingungen wie für den universellen; so darf man z. B. auch gewisse Erscheinungen des Hypogenitalismus, auch wenn dieser zum Hochwuchs führt dem partiellen Infantilismus zuzählen. Dem letzteren kommt aber eine selbständige Stellung im System der Krankheiten nicht zu; er bezeichnet nur eine bestimmte Art von Symptomen.

Auch der Zwergwuchs steht dem universellen Infantilismus weniger nahe als meistens angenommen wird. Zwischen Infantilismus und Zwergwuchs ist nicht nur ein quantitativer, sondern auch ein qualitativer Unterschied. Von den beiden Typen von Zwergwuchs, die Hansemann unterscheidet, ist die Nanosomia primordialis ausgezeichnet durch eine abnorme Kleinheit aller Proportionen bei normal eintretender Entwicklungs- und Reifezeit. Es handelt sich also nicht um eine Entwicklungshemmung, sondern um abnorm klein angelegte Individuen. Die Anomalie ist erblich. Ob die übrigen Fälle von Zwergwuchs, die unter dem Begriff Nanosomia infantilis zusammengefaßt zu werden pflegen, einen einheitlichen Typus darstellen, ist noch unentschieden. Jedenfalls unterscheiden sie sich vom Infantilismus universalis dadurch, daß die Entwicklungshemmung nicht gleichmäßig alle Körperproportionen betrifft, sondern ungleichmäßig, so daß Individuen resultieren, die nicht nur zurückgeblieben, sondern auch abnorm entwickelt sind.

So erscheint der universelle Infantilismus als ein gut abgrenzbarer Begriff, der mit dem Begriff der allgemeinen, gleichmäßigen körperlichen und geistigen Entwicklungshemmung gleichgestellt werden darf. Diese Entwicklungshemmung kann dysplastogen oder somatisch, ererbt, durch Keimschädigung oder im intra- oder extrauterinen Leben erworben sein. Als Ursache des erworbenen Infantilismus sind einerseits Unterfunktion endocriner Drüsen, andererseits Infektionen, Intoxikationen und Ernährungsschäden bekannt. Ein Teil dieser Schäden wirkt allem Anschein nach durch Mangel an dem als wichtiger und unentbehrlicher Wachstumsreiz bekannten Lezithin.

Aus dem Sanatorium Groedel in Bad Nauheim.

Was leistet das Röntgenverfahren für die Funktionsprüfung des Herzens?

Von

Privatdozent Dr. **Franz M. Groedel,**
Frankfurt a. M.—Bad Nauheim.

Wenn wir die Funktion des Herzens am Röntgenschirm prüfen wollen, so werden wir unser Augenmerk wohl unwillkürlich zuerst auf die Art der Herzpulsation richten.

„Eine abnorm schwache Pulsation sieht man besonders bei Myokarditis," sagte ich 1914 in der zweiten Auflage meiner Röntgendiagnostik.[1]) Dagegen bezeichnete ich den verstärkten Aktionstypus als Charakteristikum der Aorteninsufficienz, der Bradykardie und des Herzblocks, also jener Fälle, bei denen die Auswurfsmenge des Herzens abnorm groß ist. Andererseits findet sich der schon von Criegern für das gesunde Herz beschriebene verstärkte Aktionstypus besonders bei nervösen und asthenischen Individuen."

Diese kurze Zusammenstellung genügt wohl, um die Behauptung aufzustellen, daß der Aktionstypus des Herzens, wie wir ihn mit Hilfe der Röntgenstrahlen beobachten können, einen Rückschluß auf den Zustand des Herzmuskels nicht gestattet, mit der einen Ausnahme, daß bei hochgradiger Muskeldegeneration die Herzbewegungen sehr schlapp und wenig ausgiebig sind.

Wenn ich nun noch darauf hinweise, daß bei sehr frequenter Herztätigkeit, wie wir sie bei Anfällen von paroxysmaler Tachykardie, bei Morbus Basedowii usw. oft am Röntgenschirm beobachten können, die Pulsationsausschläge flimmernd und schwach erscheinen, dann ergibt sich ohne weiteres die Schlußfolgerung, daß wir röntgenologisch beweisen können, daß der Pulsationstypus des Herzens, in erster Linie vom Nervensystem (Frequenz) in zweiter Linie von der Auswurfsgröße des Herzens und

1) Groedel, Atlas und Grundriß der Röntgendiagnostik in der inneren Medizin. J. F. Lehmann, München.

erst in letzter Linie vom Muskelzustand bedingt wird, daß also auch von diesem Gesichtspunkte aus ein von verschiedenen Autoren versuchter röntgenologischer Rückschluß auf feinere Tonusvarietäten aus der Pulsationsform nicht gezogen werden kann. Und somit erübrigt sich auch für funktionelle Prüfungen jede kompliziertere Feststellung der Herzpulsationsbreite resp. der systolisch-diastolischen Formdifferenz des Herzens, einer Feststellung auf die Huismans wohl allzu großen Wert gelegt hat.

Wie verhält es sich nun mit der Schattenform des Herzens bei verschiedenen Graden des Muskeltonus? Können wir aus der Form der Herzsilhouette einen Schluß auf den Zustand des Herzmuskels ziehen?

In der ersten Auflage der Röntgendiagnostik (1909) sagte ich bereits bei Besprechung des Röntgenbildes der Myokarditis, „so finden wir neben der schon erwähnten schlaffen Pulsation auch eine schlaffe Herzform mit meist nicht abgrenzbaren Randbogen. Das Herz hat mehr oder weniger Dreieckform, dessen meist sehr breite Basis auf dem Zwerchfell ruht.“ In meinen späteren Arbeiten habe ich stets in ähnlichem Sinne über das schlaffe Herz bei Myokarditis berichtet.

Ich glaube, diese Charakterisierung der schlaffen Herzform (bei Myokarditis resp. Myodegeneration) auch heute nicht treffender geben zu können.

Etwas Ähnliches hat F. A. Hoffmann[1]) beschrieben, wenn er sagt, daß in jenen Fällen, in welchen der von der Herzlängsachse und dem Zwerchfell gebildete Winkel mehr als 90^0 beträgt, eine Atonie des Herzens vorliegt. Ich glaube aber, daß dieses Kriterium leicht zu Verwechslungen führen kann, denn schließlich ist der Herzlängsachse-Zwerchfellwinkel von der Körperform und den Körperproportionen derart abhängig, daß er für irgendeine weitere Entscheidung nicht herangezogen werden kann.

Ganz besonders unzuverlässig muß uns aber die Beurteilung des Herztonus nach dem Herzzwerchfellwinkel erscheinen, wenn Hoffmann Atonie des Herzens findet: bei Fettleibigkeit, allgemeinem körperlichem Verfall, bei Neurathenie, beim Tropfenherz usw.

Noch weitere diagnostische Schlüsse auf den Muskelzustand, aus der Herzform zu ziehen, wie oben von mir geschehen, halte ich nicht für zulässig. Geringe Tonusänderungen des Herzmuskels können jedenfalls meiner Ansicht nach aus der Form der Herzsilhouette nicht festgestellt werden.

Nun ist ja wohl der Begriff „Tonus“ für den Herzmuskel über-

1) Hoffmann, F. A., Kordatonie und Herzneurasthenie. Deutsche med. Wochenschr. 1907, Nr. 48.

haupt besser zu vermeiden. Und wenn Zehbe[1]) neben dem prallelastischen normalen Tonus und dem schlaffen Tonus des degenerierten oder myasthenischen Herzens den erhöhten Tonus des hypertrophischen Herzens beschreibt, so setzt er Tonus = Muskelzustand. Es soll hier darüber nicht diskutiert werden, wie weit dies zulässig ist. Jedenfalls dürfte es zweckmäßiger sein, die Begriffe:

1. normaler Muskel,
2. Muskelschwäche (Myasthenia cordis),
3. Muskeldegeneration, einerseits und
4. Dilatatio cordis,
5. Hypertrophia cordis andererseits

unseren Erörterungen zugrunde zu legen, dagegen den Muskeltonus ebensowenig wie die Kontraktilität des Herzmuskels usw. in unsere für herzphysiologische Untersuchungen recht grob mechanischen Untersuchungen einzuschließen.

Wenn wir bisher von den pulsatorischen und morphologischen charakteristischen Röntgenerscheinungen des Herzens sprachen, die bei den unter dem Sammelbegriff „Myokarditis“ vereinten Fällen zu beobachten sind, so haben wir hiermit zugleich die Röntgensymptome der Dilatation gestreift.

Denn das was wir als typisch für die Myokarditis schilderten — die schlaffe Herzform und -pulsation — das wäre in gleicher Weise auch für die Dilatation anzuführen.

Hier ist besonders das Röntgenbild der relativen Tricuspidalinsufficienz sehr lehrreich. Wir sehen bei diesem die Mitralfehler so oft komplizierenden Vitium, den rechten unteren Schattenbogen der Herzsilhouette — den rechten Vorhof — weit ausgebuchtet und dem Zwerchfell beutelförmig aufsitzend.

Und im Gegensatz zum Bild des dilatierten rechten Vorhofs sehen wir dann oft beim gleichen Falle den linken Herzrand besonders scharf geschwungen, als Ausdruck einer starken Hypertrophie des linken und mehr noch des rechten Ventrikels. Gleiches gilt auch von dem kugelig und äußerst scharf konturierten Nephritisherzen, wie auch von der Schattenzeichnung des hypertrophischen linken Ventrikels bei Aortenfehlern.

Es wäre sonach zu sagen: bei starker Hypertrophie eines Herzteiles sehen wir seine Röntgenschattenkonturen stärker geschwungen

1) Zehbe, Beobachtungen am Herzen und der Aorta. Deutsche med. Wochenschr. 1916, Nr. 11.

und besonders scharf gezeichnet, bei Dilatation sind dagegen die Schattenkonturen verstrichen, der betreffende Herzteil oder das ganze Herz zeigt schlaffe Beutelform. Letzteres ist gleichzeitig das markante Röntgenbild der Myokarditis.

Selbstverständlich gibt es aber alle möglichen Übergänge zwischen den beiden Formen, je nachdem die Hypertrophie mit einer Dilatation vergesellschaftet, die Dilatation durch eine Muskelhypertrophie kompensiert und anatomisch stabilisiert ist. Und ebenso wird die „schlaffe Myokarditisform" des Herzröntgenogramms verschieden ausgeprägt sein, je nachdem es sich um eine schwere Muskeldegeneration allein, oder als Folge lange bestehender, primär zur Hypertrophie führender Krankheiten (Nephritis, Sklerose usw.) handelt. Man hüte sich sonach vor einer Überwertung oder einseitigen Bewertung des Röntgenbildes bei der Beurteilung des Herzmuskels.

Jedenfalls sind also die Zwischenstadien zwischen der abnorm scharf konturierten und der abnorm schlaff konturierten Herzröntgensilhouette nur mit Vorsicht diagnostisch zu verwerten, besonders aber kaum geeignet, Aufschluß über leichtere Krankheitsformen zu geben.

Vor einigen Jahren hat nun Zehbe mitgeteilt, daß bei normalem Herzen bei tiefer In- und Exspiration die Herzachse sich parallel zu sich selbst verschiebt, daß aber bei schlaffer Herzmuskulatur ein Herz, das eventuell bei Inspiration noch eine ganz normale Form haben könnte, bei der Exspiration wie eine formlose Masse, wie ein Klumpen Teig auf dem Zwerchfell liegt. „Seine Längsachse hat sich aus der früher mehr vertikalen Stellung in eine fast horizontale bewegt, der Neigungswinkel ist also bei der Exspiration kleiner geworden, hat sich mehr dem rechten genähert. Die Herzform ist völlig verändert, sie ist gewissermaßen auseinander gegangen, nach rechts und links breiter geworden, sie hat sich förmlich der Zwerchfellkuppe angeschmiegt; das ist der Typ des schlaffen Herzens."

Es kommt hier also ein weiterer Faktor für die Beurteilung des Herzmuskels in Anwendung, die Formveränderung des Herzens durch Änderung des Zwerchfellstandes — denn nur durch diesen wird die Herzform bei der Tiefatmung verändert.

Zunächst ist es ein Irrtum, anzunehmen, die Herzachse verschiebe sich bei tiefer Atmung parallel zu sich selbst. Wenn man nachliest, was Jamin und was ich selbst über die respiratorischen

Herzbewegungen gesagt habe, so wird man finden, daß wir im Gegensatz zu Zehbe bei der Atmung, besonders aber bei der Tiefatmung eine Stellungsänderung der Herzachse beobachtet und auch durch Abbildungen bestätigt haben.

Und das gleiche sehen wir bei Veränderung des Zwerchfellstandes durch die Körperstellung, bei Untersuchung im Stehen und Liegen (Moritz, Dietlen u. a.). Ganz allgemein ist zu sagen, daß im Liegen durch das höher tretende Zwerchfell das Herz stets breit gedrückt wird — also kann sich sein Längsdurchmesser nicht parallel verschieben. Sonach wird es schwer fallen, gerade bei Zwerchfellhochstand, einerlei auf welche Weise entstanden, eine schlaffe Herzform von einer nur durch den Zwerchfellstand breit gedrückten Herzfigur zu unterscheiden, dies um so weniger, wenn man gar noch wie C. Plaut [1]) vorschlägt, den Magen mit Luft füllt.

Aber sehen wir von dem Verhalten der Längsachse ganz ab und fragen wir nur, ob bei Zwerchfellhochstand die bei normalem Zwerchfellstand normale Herzform überhaupt schlaff erscheint; wenn ja, bei welchen Fällen dies der Fall ist; ob speziell die bei normalem Zwerchfellstand schlaff befundene Herzform bei Zwerchfellhochstand sich noch schlaffer darstellt.

Ich habe einige Monate lang das „Zehbe'sche Phänomen" bei jeder Herz- und Thoraxuntersuchung gesucht. Aus drucktechnischen Gründen ist es leider nicht möglich, Beispiele aufzuführen. Ich kann nur mitteilen, daß meine Statistik ein vernichtendes Urteil über das Zehbe'sche Phänomen spricht.

Das Zehbe'sche Phänomen fällt auch bei gesundem Herzmuskel positiv, auch bei krankem Herzen negativ aus; es steht jedenfalls graduell in gar keiner Relation zum Herzzustand, ist außerdem technisch oft nicht zu kontrollieren.

Wie man sich die exspiratorische „Erschlaffung" des pulsierenden Herzens eigentlich beim asthenischen Herzen vorzustellen hat, also bei einem nicht dilatierten Herz, einem nicht degenerierten Muskel, das ist mir unklar. Ich muß feststellen, daß gerade so wie vor Jahren die Volumschwankungen, so in letzter Zeit die Formschwankungen des Herzens überschätzt worden sind.

Und wenn man einmal die respiratorischen, individuell so wechselreichen Zwerchfellbewegungen studiert hat, dann wird man verstehen, daß das Zehbe'sche Phänomen auch technisch sehr schwer nachzuprüfen ist. Gerade bei Asthenie des Herzens, bei wirklich labiler Zirkulation, wird

1) Plaut, C., Über schlaffe Herzen im Röntgenbild, zugleich ein Beitrag zur Beurteilung des Zehbe'schen Phänomens. Fortschr. Bd. XXVI, H. 1, 1918.

man eine geringe Zwerchfellexkursion sehen, oft eine an Atemsperre grenzende respiratorische Ruhe. Der Astheniker ist ja bekanntlich ein schlechter Atemkünstler und trotz aller Mühe erreicht man oft keine ausgiebige Atemexkursion des Zwerchfells. Wie soll da aber in solchen Fällen — und sie sind die wichtigsten — das Phänomen beobachtet werden?

Aber man stelle dann einen Menschen vor den Schirm, der es versteht, sein Herz abdominal zu massieren, d. h. exspiratorisch durch Betätigung der Bauchpresse das Zwerchfell hoch zu schrauben. Man wird erstaunt sein, wie das Herz quer gelagert, breit gepreßt, deformiert wird, Vor Jahren zog ein Mann von Klinik zu Klinik, der das in besonders hohem Maße fertig brachte und sich überall bestaunen ließ. Er konnte auch eine Bradykardie künstlich hervorrufen — doch wohl nur mit der Bauchpresse. Und so möchte ich folgern, daß bei Asthenie kombiniert mit Vagotonie, wie wir sie im Kriege häufig sahen, Vagotonie und Zehbe'sches Phänomen auf der gleichen Ursache beruhen, nämlich auf anormaler Beteiligung der Bauchpresse bei der Atmung, auf Überwiegen der abdominalen Atmung gegenüber der thorakalen.

Ich konnte jedenfalls aus Beobachtungen über den Einfluß des Zwerchfellstandes auf die Herzform keinen Gewinn ziehen für die Diagnose der Herzdilatation oder gar der Herzschlappheit (Asthenie). Eher noch ließ sich erwarten, und scheint aus meiner Zusammenstellung hervorzugehen, daß sich geringe Grade einer Herzhypertrophie an der respiratorischen „Unbeeinflußbarkeit" der Herzform und -lage erkennen lassen, was für starke Hypertrophien bezüglich des Lagewechsels schon berichtet wurde (Dietlen, Groedel).

Wichtiger und aussichtsreicher wäre die Beobachtung des Verhaltens des Herzens bei dosierter Arbeit. Wir nehmen heute an (Moritz), daß eine übermäßig große Arbeitsleistung bei gesundem Herzen eine anfängliche Verkleinerung mit nachfolgender geringer Vergrößerung und schnellem Rückgang zur Norm bewirkt. Beim muskelschwachen Herzen läßt sich dagegen vermuten, daß sofort eine Dilatation auftritt, die unter Umständen auch bestehen bleibt.

Aber abgesehen von der Geringfügigkeit derartiger Größenschwankungen sind sie auch nicht eindeutig und nicht sicher genug erwiesen, als daß wir sie funktionell-diagnostisch verwerten könnten.

Wir kommen hier nun zu einem anderen für die Funktionsbeurteilung wichtigen Faktor: der Herzgröße selbst. Es ist klar, daß die Herzgröße, soweit sie nicht durch Hypertrophie verändert ist, uns einen Anhaltspunkt für die Beurteilung der Herz-

funktion gibt. Denn ein beträchtlich vergrößertes Herz, das ja in jedem Falle einen veränderten, weniger leistungsfähigen Muskel besitzen muß, muß ja schon einmal, oder auch öfters, den gestellten Ansprüchen nicht mehr genügt haben. Je größer also das Herz ist, um so weniger gut werden wir es bewerten. Aber es gibt wichtige Ausnahmen! Bei reiner Mitralstenose z. B. sehen wir jahrzehntelang keine Vergrößerung und ganz plötzlich tritt trotzdem eine schwere Insufficienz auf. Und wie oft sehen wir bei normal großem oder doch nur wenig übernormal großem Herzen plötzlich ein Lungenödem einsetzen oder periodisch kleine Anfälle von Lungenödem auftreten?

Hier ist dann das „kleine Herz" zu nennen. Man braucht wirklich die Herzmessung nicht zu überwerten, wenn man sagt, daß das de facto unternormal große Herz auch weniger leistungsfähig ist und sein muß wie das normale Herz. Freilich muß man richtig messen und richtig auswerten. Und ferner darf man „Leistungsfähigkeit" hier nicht in dem Sinne der momentanen Sufficienz, sondern im Sinne der Belastungsfähigkeit anwenden. Ein derartiges hypoplastisches, asthenisches Herz kann dank der feinen Regulationsmechanismen des Kreislaufs lange Zeit relativ große Gesamtarbeitsleistungen aufweisen, aber unerwartet plötzlich wird sich die „Insufficienz" einstellen.

Schließlich ist hier noch anzuführen, daß deutliche Größenveränderungen, die im Verlaufe längerer Beobachtungsintervalle auftreten, meist ein sehr schlechtes Omen sind. Der kritisch beobachtende Herzspezialist weiß, daß sich das Herz durchaus nicht so gummiartig und nach Belieben ausdehnt und zusammenzieht, wie zeitweise von einzelnen Autoren angenommen wurde. Tritt also eine merkliche Herzgrößenveränderung bei einem Patienten ein, dann ist dies ein alarmierendes Signal.

Hiermit wären die am Herzen direkt zu beobachtenden Faktoren, aus denen sich die Herzfunktion beurteilen läßt, beschrieben und kritisiert.

Es bleibt noch der indirekte Beweis zu besprechen, der Nachweis, daß das Herz den Ansprüchen nicht mehr genügt, daß es zu Stauungen kommt, von denen uns hier natürlich nur die pulmonalen interessieren — also jene Erscheinung, die wir zu den Kompensationsstörungen rechnen.

Während die bisher erörterten Symptome (Pulsationsform, Silhouettenform, Einfluß der Atmung, der Körperlage, kurz des Zwerchfellstandes auf die Silhouettenform, Herzgröße, Herzgrößen-

änderung bei Herzbelastung und ohne solche), die als direkte zu bezeichnen sind und wie wir sahen diagnostisch relativ wenig ergiebig sind, uns hauptsächlich über den Zustand, die Kraft, die vermutliche Belastungsfähigkeit des Herzmuskels orientieren können, sagen uns die indirekten Symptome — die Erscheinungen der Herzinsufficienz —, daß das Herz den Ansprüchen des Körpers nicht mehr oder im Augenblick nicht nachkommen kann, daß geforderte Leistung und Leistungsfähigkeit in einem Mißverhältnis stehen, wobei natürlich noch die Frage offen bleibt, ob die Forderung oder die Leistung anormal ist.

Unter Inkompensation und Dekompensation resp. Insufficienz des Herzens, besonders bei Herzfehlern, verstehen wir also einen Zustand mangelhafter Leistungsfähigkeit des Herzens, ein Mißverhältnis zwischen geforderter und geleisteter Herzarbeit.

Die nachweisbaren Folgen sind neben subjektiven Erscheinungen: Dilatation des Herzens, Arhythmie und Stauungen. Ursache und Folge sind dabei oft schwer zu unterscheiden. Erhöhter Widerstand im kleinen Kreislauf kann z. B. zum Versagen der Herzkraft führen; umgekehrt hat aber auch mangelhafte Herzarbeit Stauung in der Lunge — verschlechterte und erschwerte Zirkulationsverhältnisse — zur Folge. Ebenso mag erhöhter, speziell peripherer Widerstand im großen Kreislauf das Kreislaufgleichgewicht stören; andererseits entstehen aber bei nachlassender Herzkraft Stauungssymptome im großen Kreislauf, deren bekanntestes der Hydrops in seinen verschiedenen Formen ist.

Einerlei, ob wir die Stase als Folge oder als auslösendes Moment der Herzinsufficienz betrachten, stellt sie ein höchst ominöses Symptom bei Herzkranken dar. Die frühzeitige Erkennung eines derartigen Symptoms ist selbstverständlich praktisch sehr wichtig.

Während nun in manchen Gefäßgebieten Stauungen sehr leicht zu erkennen, vom Arzt und Patienten kaum zu übersehen sind, bietet ihre rechtzeitige Feststellung in anderen Bezirken große Schwierigkeiten.

Zu letzteren gehört vor allem die Stase im kleinen Kreislauf. Bekannt ist ja der Stauungshusten, der braungefärbte Auswurf (Herzfehlerzellen) und der Hydrothorax des Herzkranken. Aber schon bevor es zu diesen bedrohlichen Symptomen kommt, läßt das Thoraxröntgenbild die Lungenstauung erkennen und alarmiert den wachsamen Untersucher.

Das Lungenbild bei dekompensiertem Herzen habe ich wohl als erster beschrieben[1]) und auf die Stauungser-

1) Groedel, Röntgendiagnostik der Herz- und Gefäßerkrankungen. H. Meußer, Berlin 1912.

scheinungen in der Lunge und an der Pulmonalis aufmerksam gemacht. „In vielen Fällen finden wir — abgesehen von leichtem Hustenreiz — oft keinerlei klinische Zeichen einer Dekompensation, während wir bei der Durchleuchtung die Lungenzeichnung vollkommen verwaschen, die Lungen verdunkelt, die Pulmonalis ausgedehnt sehen", ein Zustand, der auf Digitalis oft sofort verschwindet.

Aber in vielen Fällen sind die Erscheinungen anfangs nicht so hochgradig. Meist sehen wir als Beginn der Lungenstase nur eine Verstärkung der Hiluszeichnung.

Was ist das anatomische Substrat der Hiluszeichnung? Aßmann hat in jüngster Zeit diese Frage wieder angeschnitten und — wie mir deucht — einseitig beleuchtet. Ich habe von jeher den Standpunkt vertreten, daß jedes am Aufbau der Lunge beteiligte Gewebe auch am Zustandekommen der Lungenzeichnung beteiligt sei. Die mancherorts gefallene Behauptung, die Bronchien lieferten die Hauptbausteine, ist natürlich nicht haltbar. Aber ebensowenig ist meiner Ansicht nach stichhaltig, was Aßmann zur Begründung der Hypothese, die Blutgefäße lieferten das Lungenzeichnungssubstrat, sagt. Wenn er von der gegenseitigen Verlaufsanordnung von Gefäßen und Bronchien spricht, so denkt er immer an den Medianschnitt des Thorax und vernachlässigt ganz die baumkronenartige Verzweigung und Verbreitung des Bronchialbaumes.

Auf dem Thoraxphotogramm eines gesunden Menschen sehen wir die Hiluszeichnung nicht einfach reiserartig peripherwärts streben. Wir sehen knorrige sehr kurze sich schnell verjüngende Schatten, die teilweise fast vollkommen verschwinden, wieder erscheinen, wieder verschwinden usw. Diese knorrigen und knolligen Stellen, die nach schattenfreiem Intervall wieder erscheinenden Stränge, das alles sind vielleicht zu einem beträchtlichen Teil Gefäßschatten. Aber sicher nicht allein. Je mehr wir uns der Lungenwurzel von der Peripherie aus nähern, um so mehr Bronchien und Gefäße konfluieren. So werden die einzelnen Schattenbildner wohl mächtiger, in der Hauptsache wächst aber die Kreuzungs- resp. Summationsmöglichkeit mehrerer parallel, sich kreuzend oder senkrecht zueinander verlaufenden Gefäße und Bronchien, auch häufen sich die Bronchialdrüsen. In den so entstehenden Schatten sieht man allerdings die größten Bronchialzweige noch als doppelkonturierte Schattenaussparungen. Bald aber hört das darstellbare Lumen auf, es werfen nur noch die Wände — besonders die tangential getroffenen Bronchienteile — Schatten. Daß diese Schattenaussparung die den Hilusschatten vom Herzen trennende helle Zone erzeugen soll, ist ein mir unerklärlicher Irrtum Aßmann's.

Man betrachte sich gute Brustkorbaufnahmen, möglichst mit der Einschlagtechnik hergestellt — bei sorgfältiger Beobachtung sieht man den unteren Hauptbronchus bald durch den Hilusschatten genau zentral hindurch, bald über das Herz, bald neben dem Herz verlaufen. Besonders charakteristisch ist ein von Weinberger im XXII. Band der

Fortschritte veröffentlichtes Bild — einer jener recht zahlreichen Fälle von Übertritt einer Kontrastaufschwemmung in den Bronchialbaum. Man sieht dort den Kontrastschatten als tiefdunklen zentralen Kanal durch den etwas vergrößerten Hilusschatten verlaufen, rechts und links von einem lichteren Schatten überragt.

Auf Leichenversuche will ich nicht eingehen. Nur verweisen will ich noch auf die Veränderungen des Hilusschattens unter verschiedenen pathologischen Umständen.

Bei Lungenerkrankungen, speziell bei beginnender Lungenphthise sehen wir die Hiluszeichnung im ganzen verstärkt, aber vor allem weiter in die Lunge hinein verfolgbar. Bei Hilustuberkulose wird wohl durch die mächtigen Drüsenpakete der Hilusschatten knollig verstärkt. In allen anderen Fällen nimmt aber die Hilusschattenverstärkung mehr in der Länge als in der Breite der einzelnen Schatten zu. Die freie Zone neben dem Herzen bleibt lange hell.

Wie bei der Hilustuberkulose, so sehen wir auch bei Leukämie, bei Bronchitis usw. den Hilusschatten knollig verstärkt, eben durch die Summation der Drüsenschatten. Die helle Zone neben dem Herzen wird bald vollkommen überlagert.

Bei kardialer Stauung endlich sehen wir eine wieder mehr knollige oder besser gesagt fleckige, jedenfalls anfangs nur die Lungenwurzel betreffende Verstärkung der Lungenzeichnung und Verschwinden der hellen Zone neben dem Herzen. Die übrige Lungenzeichnung bleibt zunächst unbeeinflußt.

Es ließe sich hier noch manches Interessante zu der Frage anführen. Wir wollen aber nicht von unserem Thema abweichen.

Jedenfalls ist die knollige, fleckige Verstärkung des Lungenwurzelschattens (ob pulsierend oder nicht ist Nebensache, denn jede Drüse kann reitende Pulsationen ausführen) ein Frühsymptom der Herzinsufficienz, gleichzeitige allgemeine Lungenverdunkelung das Zeichen schwerer Stauung im kleinen Kreislauf.

Unsere Besprechung ergibt sonach: Bei hochgradiger Muskeldegeneration sehen wir einen schlappen Aktionstypus. Die Pulsationsbreite des Herzröntgenbildes läßt keinen Schluß auf Tonusvarietäten zu. Die schlaffe Silhouettenform (verstrichene Randbogen) finden wir bei Myodegeneratio. Dagegen lassen sich feinere diagnostische Differenzierungen auf Grund der Formstudien nicht vornehmen. Speziell hat die schlaffe Herzform nichts Beweisendes für Myasthenie, Neurasthenie, Hypoplasie usw. Die stärksten Grade der (beutelförmigen) schlaffen Herzsilhouette sehen wir bei Dilatatio cordis, die schärfste Randzeichnung bei Hypertrophia cordis. Als frühzeitig feststellbares Röntgensymptom der Herzinsufficienz ist nur die Beschattung der Hilusgegend im Röntgenbild zu nennen.

Aus der III. medizin. Universitätsklinik in Budapest.
(Direktor: Prof. Baron A. v. Korányi.)

Der Reststickstoff im menschlichen Blut und Gewebe bei Nierenerkrankungen.

Von

Dr. **Irene Barát** und Dr. **Géza Heténi**.

Einen Einblick in die Stoffwechselvorgänge bei den diffusen hämatogenen Nierenkrankheiten zu gewinnen, gehört wohl zu den schwierigsten Aufgaben der menschlichen Pathologie. Durch die Kontrolle der eingeführten Nahrung und durch Analyse der in den Exkreten erscheinenden Endprodukte des Stoffwechsels sind wir zwar zur Aufstellung einer Stoffwechselbilanz befähigt, welche Vorgänge sich aber inzwischen im Organismus abspielen, entzog sich bis vor kurzer Zeit unserem Einblicke.

Lange Zeit hindurch war daher die positive oder negative N-Bilanz in erster Reihe maßgebend für die Beurteilung des Zustandes und der Prognose einer Nierenerkrankung. Bald zeigte sich jedoch, daß zwischen klinischem Bilde und laboratorischen Analysen gar nicht selten ein scharfer Widerspruch besteht. So beobachtete man bei schwersten Urämien N-Gleichgewicht, oder gar negative N-Bilanz. Man flüchtete sich zur Annahme (Ascoli), daß der Stoffwechsel der Nierenkranken viel unregelmäßiger als der der Gesunden sei, ohne mit der Ursache dieser scheinbaren Ungesetzmäßigkeit im klaren zu sein.

Es war ein Verdienst von v. Korányi im Blute auf ein neues, unschwer zugängliches Feld für die Beurteilung dieser Vorgänge hinzuweisen. Er benutzte hierzu die physikalisch-chemischen Untersuchungsmethoden und konnte aus Erhöhung der Gefrierpunktserniedrigung auf eine Retention gelöster Moleküle im Blute schließen.

Durch die Bestimmung des nicht koagulablen Stickstoffgehaltes des Blutes, welche Untersuchungsmethode von Strauß eingeführt

wurde, — bot sich ein neues Kriterium chemischer Art zur Beurteilung eines Krankheitsfalles. Der Reststickstoffgehalt des Blutes sagt uns aber auch nichts mehr, als eben das, wieviel RN im Moment der Blutentnahme im Blute vorhanden ist. Wenn man aber in Betracht zieht, aus welchen Quellen diese Stoffe herstammen, sieht man, daß diese recht verschiedener Art sind. Ein Teil derselben entspricht zweifellos der N-Retention im Blute selbst infolge herabgesetzter Nierentätigkeit, ein anderer Teil aber ist sicherlich als der Ausdruck des in den Geweben sich abspielenden Eiweißabbauprozesses aufzufassen. Drittens mußte die Frage offen gelassen werden, ob nicht ein Teil der im Blute retinierten Schlacken in das Gewebe übergeht, was ja nach physiologischen Analogien von vornherein als sehr wahrscheinlich erschien.

In neuerer Zeit wurde die Aufmerksamkeit mehrerer Forscher dieser Frage zugewendet. Von der älteren Literatur ist bloß die Arbeit von Voit aus dem Jahre 1868 zu nennen, der in Tierexperimenten nachwies, daß der eingeführte Harnstoff sich zuerst im Blute ansammelt, nach Sättigung desselben aber auch der Harnstoffgehalt der Gewebe mächtig ansteigt. Im Gegensatz hierzu fand Rosemann, daß der RN zuerst in den Geweben aufgestapelt wird. So erklärt er diejenige Formen der Urämie, in welchen der RN-Gehalt des Blutes keine wesentliche Steigerung aufweist. In diesen Fällen wird also die Urämie durch Historetention zustandegebracht. Soetbeer und Schmidt fanden eine gleichzeitige Erhöhung im Blute und in den Geweben. Auch Monakow kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Schlusse, daß in den Geweben die primäre Retention stattfindet, und der RN im Blute erst dann anwächst, wenn die Aufnahmefähigkeit der Gewebe bereits erschöpft ist. Dagegen wird im Falle der Entleerung von Retentionen das Blut später von den Schlacken befreit, als die Gewebe, da doch die Entleerung durch das Blut ihren Weg nimmt. Auch die interessante Arbeit von Wolf und Gutmann wäre hier zu erwähnen, die auch ein klinisches Interesse darbietet. Sie untersuchten den Einfluß der Aderlässe auf den RN-Gehalt des Blutes, und fanden, daß nach einer Venaesektion der RN des Blutes eine Steigerung aufweist, obwohl sich dabei der Zustand des Kranken wesentlich bessert. Das kann nur durch ein, der Blutentziehung folgendes Einströmen aus den Geweben in das Blut erklärt werden, wodurch die Gewebe eines Teiles der Schlacken entlastet werden.

Monakow war der erste der darauf hingewiesen hat, daß eine Erhöhung des RN auch ohne exogene Anhäufung möglich ist,

und zwar in den Fällen, wo sich im Organismus ein übermäßiger Eiweißzerfall abspielt, und die Ausscheidung den erhöhten Ansprüchen nicht nachkommen kann. Man darf also nur dann auf eine N-Retention schließen, wenn ein erhöhter Eiweißzerfall im Körper sich nicht abspielt.

Rosenberg untersuchte das Verhältnis der N-Bilanz zum Blutreststickstoff, und ist — wie auch schon Strauß — zu dem Ergebnisse gekommen, daß der RN auch bei negativer N-Bilanz sich erhöhen, andererseits bei positiver N-Bilanz abnehmen oder normal bleiben kann. Die erste Möglichkeit findet ihre Erklärung in dem erhöhten Eiweißzerfall im Körper, oder einer N-Strömung in der Richtung Gewebeblut. Zur Erklärung der zweiten Eventualität nimmt Rosenberg an, daß die retinierten Eiweißprodukte im intermediären Eiweißstoffwechsel wieder verbraucht werden.

Es sind bereits auch einige Arbeiten erschienen, welche direkt in den Geweben den RN bestimmen, Becher teilte solche Untersuchungen als erster mit. Zuerst in tierischen, später in menschlichen Organen bestimmte er in mehreren Fällen den RN-Gehalt der Gewebe. Es stellte sich heraus, daß der RN-Gehalt der Gewebe den Blut-RN immer wesentlich übertrifft. Die Gewebewerte bei einer Pneumonie waren niedriger als diejenigen eines Falles von Glomerulonephritis, wo auch der Serum-RN bedeutend erhöht war. In einem Falle von Nephrose erklärt Becher die gefundenen hohen Gewebewerte mit einer vorausgegangenen therapeutischen Urea-Einfuhr.

Rosenberg hat Untersuchungen auch über einzelne Bestandteile des Reststickstoffes (so Harnstoff, Indikan, Kreatinin) in den Geweben angestellt, ohne aber eine Gesetzmäßigkeit im Verhalten dieser Stoffe finden zu können. Marshall und Davis untersuchten den U-Gehalt verschiedener Organe und fanden eine ungefähr gleichmäßige Verteilung derselben. Falta untersuchte die Historetention im Blute selbst, und kam zu dem interessanten Ergebnisse, daß die roten Blutkörperchen bei Urämischen immer RN enthalten, während sie bei Nierengesunden keine Spur davon aufweisen. Er ist daher geneigt, die Urämie als eine — nunmehr direkt nachweisbare — Vergiftung der Körperzellen mit N-haltigen Schlacken aufzufassen.

Unsere Untersuchungen, die wir noch vor dem Erscheinen der Becher'schen Arbeiten im Oktober 1919 begonnen hatten, haben wir in folgender Richtung ausgeführt:

1. Ist eine Schlackenanhäufung in den Geweben direkt nachweisbar?

2. Welche Formen der Nierenerkrankungen werden durch höhere RN-Werte in den Geweben gekennzeichnet?

3. Gibt es einen Ausgleichprozeß zwischen Blut und Gewebe, wenn ja, in welchem Stadium ist dieser nachweisbar?

Wir gingen folgendermaßen vor: Der Blutreststickstoff wurde in vivo 1—2 Tage ante Exitum, bei Kranken, die unter klinischer Beobachtung standen, bestimmt. Die Organe entnahmen wir aus Leichen, die 8—12 Stunden post exitum zur Sezierung kamen. Zuerst mußte also untersucht werden, ob die Befunde von Rosenberg sowie von Becher, wonach die durch die postmortalen Zerfallsprodukte der Gewebe verursachte Erhöhung des Nichtproteinstickstoffes vernachlässigt werden kann, wirklich zu Recht bestehen.

Zu diesem Zwecke stellten wir folgende Tierversuche an: Von einem Kaninchen, das zu anderen Zwecken geopfert wurde, haben wir verschiedene Organe herausgenommen, ihren RN-Gehalt bestimmt, und die Organe in einem Becherglase aufgehoben. Nach 8 und nach 24 Stunden wurden weitere Bestimmungen gemacht.

Wann untersucht?	Milz	Leber	Muskel	Niere	Serum
sofort	133	137	201	176	53
nach 8 Stunden	149	167	215	204	63
„ 24 „	176	214	241	224	65

Wie aus den Tabellen ersichtlich, gibt sich die postmortale Autolyse der Organe durch eine Erhöhung der RN-Werte kund. Diese Erhöhung beträgt nach 8–12 Stunden 10—30%, nach 24 Stunden bereits 30—70% der Originalwerte. In den darauf untersuchten Organen fand sich eine ungefähr gleichmäßige Erhöhung und es ließ sich eine solche auch im Blute nachweisen.

Sodann untersuchten wir die postmortale Autolyse bei einem Kaninchen, an welchem wir experimentell eine Chromnephritis hervorriefen. — 20. Juni 1921. Subkutane Injektion von 0,5 ccm 15% Kalium chromicum-Lösung. — 21. Juni. Idem. — 22. Juni. Idem. — 23. Juni. Kaninchen wird durch Nackenschlag getötet, Organe sofort verarbeitet, sodann in der Leiche aufbewahrt.

24. Juni. Die 24 Stunden lang in der Leiche verbliebenen Organe wurden wieder auf ihren RN-Wert untersucht.

Wann untersucht?	Niere	Herz	Muskel	Blutserum
sofort	223	256	346	161
nach 24 Stunden	262	322	320	285

Eine Erhöhung des RN-Wertes konnte auch hier beobachtet werden. Sie ist bei den Geweben eine mäßige, im Blutserum jedoch eine auffallend starke. Es ist die Möglichkeit nicht von der Hand zu weisen, daß bei Niereninsufficienz die Autolyse des Blutserums bedeutend größere Grade erreicht, als bei Nierengesunden.

Unsere Ergebnisse werden durch diese Analysen insofern beeinflußt, als wir die Organe erst 8—12 Stunden nach dem Exitus verarbeiten konnten. Die absoluten Werte des Geweberestsstickstoffes sind also aller Wahrscheinlichkeit nach um 10—30 % niedriger. Diese Erhöhung der Gewebewerte muß also in unseren Ergebnissen noch abgerechnet werden, wenn wir sie mit unseren in vivo erhaltenen Serumwerten vergleichen wollen.

Bei den RN-Bestimmungen bedienten wir uns der Bang'schen Mikromethode, welche bei einiger Übung, wie wir uns mehrfach durch Kontrollbestimmungen mit der auch von Becher benützten Folin'schen Makromethode überzeugt haben, — sehr genaue Resultate gibt, und dabei sehr geringe Mengen Reagentien benötigt. Wir haben dünnste Gewebescheiben von einem Gewicht von ungefähr 100—120 mg auf das Bang'sche Löschpapier gebracht, und deren Gewicht mit der Torsionswage bestimmt. Zur Extraktion diente die Bang'sche Phosphormolybdennatriumlösung, in welcher wir die abgewogenen Gewebsstücke 20 Stunden stehen ließen. Das weitere Verarbeiten geschah ebenfalls nach der Bang'schen Methode.

Zur Bearbeitung der ersten Frage mußten wir uns zuerst über den Reststickstoffgehalt der Gewebe bei Nierengesunden orientieren. In folgender Tabelle sehen wir die Ergebnisse vier solcher Fälle wiedergegeben. Die Zahlen bedeuten in Milligrammen den RN-Wert in 100 g Gewebe.

Krankheit	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere
1. Typhus abd.	209	277	292	268
2. Myokarditis	205	195	172	199
3. Anaemia pern.	109	106	099	099
4. Insuff. aortae	176	193	184	205
Becher:				
Pneumonie	263	232	225	204

Wenn wir unsere Werte mit denjenigen von Becher verleichen (Pneumonie), so sehen wir, daß Fall 3 sehr niedrige, 'all 2 und 4 den Becher'schen fast gleichkommende und Fall 1 twas höhere Werte lieferten. Letzteres kann zwanglos auf einen oxischen Eiweißzerfall zurückgeführt werden. (Abdominaltyphus!))ie Verteilung unter den Organen ist eine ziemlich gleichmäßige, nd man kann als Mittelwert ungefähr den Wert von 0,19 % 0,175—0,205) ansehen, während der RN-Gehalt des Blutes sich ormalerweise zwischen 0,02 % und 0,05 % bewegt. Wir finden lso, daß in den Geweben auch bei Nierengesunden ein höherer tN-Gehalt als im Blute nachzuweisen ist.

Nun folgen die Fälle der untersuchten Nierenkranken:

1. Frau I. P., 39 Jahre alt. Diagnose: Glomerulonephritis, Lues.)er Tod erfolgte in Urämie. Im Urin waren 10 ‰ Albumen, viel rythrocyten und granulierte Zylinder vorhanden. Blutdruck: 110. Keine)deme. Wa.R.: +++. RN des Serums 2 Tage ante mortem 0,168 %.)ei der Sektion fand sich eine allgemeine Amyloidose und ein Hepar)batum syphiliticum. Die histologische Untersuchung, die wir in jedem 'alle durchführten, ergab eine amyloide Degeneration der Glomeruli.

Gewebewerte:

Serum	Leber	Herzmuskel	Milz	Niere	Muskel
168	467	275	287	339	325

Wir finden also bedeutende Erhöhung der RN-Werte. Es ist ber in diesem Falle nicht wahrscheinlich, daß dieser Erhöhung ausschließlich die auch histologisch nachgewiesene Läsion der Glomeuli zugrunde lag. Es ist vielmehr anzunehmen, daß hier auch ie Eiweißzerfallsprodukte der Körperzellen eine Rolle spielten, ndem sie infolge des geschädigten Ausscheidungsvermögens der ieren retiniert wurden. Bei der Kranken konnte während ihrem urzen Verweilen in der Klinik keine N-Bilanz bestimmt werden, ire Ernährung war eine minimale. So müssen wir bei der Beurteilung dieses Falles in erster Reihe die endogene Anhäufung Eiweißzerfall) berücksichtigen.

2. Dr. S. K., 63 Jahre alt. Diagnose: Nekrosis renis mercurialis. s entwickelte sich das bekannte Vergiftungsbild, das nach 2 Wochen it Urämie endete. Während der ganzen Zeit bedeutende Oligurie, im arn 15 ‰ Albumen, im Sediment Zylinder und Erythrocyten. Blutruck: 130. Keine Ödeme. RN im Serum 0,264 %. Bei der Sektion nden wir in den Nieren ausgesprochene Petrifikation. Im histologischen räparat war vollständige Nekrose des Epithels mit Kalkablagerung zu hen.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
264	295	292	378	—	279

Bedeutende Erhöhung sowohl im Blute als in den Geweben, die Erhöhung im Blute ist jedoch viel ausgesprochener. Dies ist eine Erscheinung, die, wie wir noch sehen werden, für die akuten Fälle im allgemeinen zutrifft. Zuerst häufen sich die Schlacken im Blute an, um erst bei hochgradiger Retention in die Gewebe überzugehen. Der Tod trat in diesem Falle, bevor dieser Ausgleichsprozeß vollständig zustande kommen konnte, ein. Speziell bei der Sublimatnekrose wäre auch eine Schädigung der Gewebe infolge der Vergiftung, die mit einem erhöhten Eiweißzerfall einherging, in Erwägung zu ziehen.

3. Frau J. S., 79 Jahre alt. Diagnose: Glomerulonephritis chronica, Uraemia. — Im Urin 1,75 ‰ Albumen, im Sediment einzelne granulierte Zylinder. Blutdruck: 205. Ödeme an den unteren Extremitäten. RN im Serum: 0,132 % Die Sektion ergab das Bild einer chronischen Glomerulonephritis. Histologisch ließ sich neben einer Läsion der Glomeruli auch eine degenerative Veränderung an den Tubularepithelien nachweisen.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
132	259	289	254	305	287

Hier sehen wir einen ähnlichen Fall, wie der vorhergehende, nur daß hier der prozentuelle Anstieg in Blut und Geweben bereits ein gleichmäßiger wurde.

4. K. B., 20 Jahre alt. Diagnose: Nephritis subacuta. Der Tod erfolgte in rapid einsetzender Urämie. Der klinische Verlauf konnte nicht beobachtet werden, ebenso unterblieb aus äußeren Gründen eine Bestimmung des Serum-RN.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
?	217	233	219	212	206

Also eine sehr geringgradige Erhöhung der Gewebewerte, trotz Niereninsufficienz. Unseren bisherigen Resultaten nach mußten wir hier eine Steigerung des RN im Blute supponieren.

5. M. K., 27 Jahre alt. Diagnose: Glomerulonephritis acuta. Exitus in Urämie, trotz beiderseitiger Dekapsulation der Nieren. Im Urin 9 ‰ Albumen, im Sediment reichlich granulierte Zylinder und Erythrocyten. Blutdruck 180. Generalisiertes Ödem. RN im Serum vor dem chirurgischen Eingriff, 0,162 %. Wegen der drohenden Anurie Dekapsulation, die zu einer zweitägigen scheinbaren Besserung führte, dann aber in einer Urämie rasch endete.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
162	377	398	424	400	367

(3 Tage früher).

Die Nephritis trat hier nach einer Tonsillitis auf, die mit hohem Fieber einherging. Die hohen absoluten Werte sind daher teilweise zweifellos einem gesteigerten Eiweißzerfall, also einer endogenen Schlackenanhäufung zuzuschreiben.

6. A. R., 26 Jahre alt. Diagnose: Nephrosis chronica. Exitus in Pneumokokkenperitonitis. Im Urin 10—12 % Albumen. Im Sediment hyaline Zylinder. Blutdruck 80. Ödemen an den Unterschenkeln, zeitweise tritt auch ein Lidödem auf. Wa.R. ++. Es wurde eine kongenitale Lues angenommen. RN im Serum: 0,020 %. Sowohl der klinische, wie auch der pathologisch-anatomische Befund entsprachen vollständig einer chronischen tubulären Nephrose.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Nieren	Muskel
20	338	280	237	286	280

Das ist unser einziger Fall von reinster Nephrose, welches Krankheitsbild auch ziemlich selten zu beobachten ist. Wir sehen hier neben niedrigem Serumreststickstoff bedeutende Erhöhung in den Geweben. Die Erklärung hierfür sehen wir in dem Eiweißzerfall in den Geweben bei unbehinderter N-Ausfuhr durch die Glomeruli. Dem Eiweißzerfall kann sowohl der in der Ätiologie der Nephrose vorhandener degenerativer Faktor, als auch ein toxischer Einfluß der Pneumokokken-Infektion zugrunde liegen.

7. Ch. F., 43jährige Frau. Diagnose: Glomerulonephritis chronica. Wurde in urämischem Zustande nach einer genitalen Totalexstirpation eingeliefert. Exitus in 2 Tagen. Im Urin 3,5 % Albumen. Blutdruck 180. Kein Ödem. RN im Serum: 0,264 %.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
264	354	346	350	315	368

Hohe absolute Werte mit Prevalieren der RN-Erhöhung im Blute, das nach der gesagten der akuten Verschlimmerung des Zustandes entspricht.

Wir wollen noch einige Beispiele für solche Fälle anführen, wo der Tod durch kardiale Dekompensation herbeigeführt war. Da sehen wir die Erhöhung den normalen Werten parallel zu gehen, ohne einen auffallenden Anstieg des Blut-RN aufzuweisen.

8. M. B., 36 Jahre alt. Diagnose: Glomerulonephritis chronica. Vitium cordis. Perikarditis. Tod unter Symptomen einer Herzinsufficienz.

Im Urin 10 % Albumen, im Sediment rote und weiße Blutkörperchen, hyaline und granulierte Zylinder. Blutdruck: 155. Allgemeines Ödem. RN im Serum: 0,095 %.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
95	299	306	309	275	—

Ein Stadium, in welchem der Ausgleich der RN-Verteilung zwischen Blut und Gewebe bereits vollendet war.

9. Frau J. Sch., 48 Jahre alt. Diagnose: Nephrosis chron. Thrombosis art. Fossae Sylvii. Der Tod erfolgte durch Herzinsufficienz. Im Urin waren 10—20 ‰ Albumen, im Sediment einzelne rote, viele weiße Blutkörperchen. Blutdruck: 100. Allgemeine Ödeme. RN im Serum: 0,096 %. Wa.R.: ++++. Bei der Obduktion fanden sich große ödematöse Nieren (nephrotischer Typhus), histologisch konnte aber auch eine Schädigung der Glomeruli nachgewiesen werden.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
96	234	237	257	207	239

Eine normale Verteilung im Blut und Gewebe.

10. J. G., 68 Jahre alt. Diagnose: Nephrosklerosis benigna. Der Tod trat infolge einer cardialen Dekompensation ein. Im Urin Albumen in Spuren, im Sediment vereinzelte Erythrocyten, einige hyaline Zylinder. Blutdruck: 170. Ödeme an den unteren Extremitäten, an Extensität immer zunehmend. RN des Serums: 0,068 %. Pathol. anat. Befund (makroskopisch und histologisch): Primäre Schrumpfniere.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
068	232	201	192	179	265

Die Werte sind kaum etwas erhöht, die Erhöhung eine mit der normalen Verteilung übereinstimmende in Blut und Gewebe. Hier ist eben eine lang anhaltende chronische Retention vorhanden, während dessen genügend Zeit war zum Ausgleich der retinierten Schlacken.

11. Frau A. R., 50 Jahre alt. Diagnose: Sten. ost. ven. sin. Nephrosklerosis benigna. Der klinische Verlauf untspricht vollständig dem sub 10 angeführten. RN im Serum: 0 075 %.

Gewebewerte:

Serum	Herzmuskel	Milz	Leber	Niere	Muskel
75	209	268	260	226	—

Ebenfalls eine mäßige, jedoch der normalen Verteilung entsprechende Erhöhung.

Zuletzt wollen wir noch über ein Tierexperiment berichten, welches wir zu dem Zwecke anstellten, um den Einfluß einer akuten,

mechanischen Anurie auf den RN-Gehalt des Blutes und der Gewebe zu untersuchen.

Dr. Géza v. Takács-Grosz hatte die Liebenswürdigkeit die Operation durchzuführen. In Äthernarkose wurde die rechte Niere entfernt, sodann der linke Ureter unterbunden. Letzteres geschah ohne Schädigung der Nierengefäße, um die Zirkulation in den Nieren nicht zu beeinflussen.

Der RN-Gehalt betrug in dem, während der Operation entnommenen Blute 0,044 %, in der exstirpierten Niere 0,223 %.

Nach drei Tagen, während welcher Zeit der Hund still in einem Käfig saß, Somnolenz zeigte und nur wenig Nahrung zu sich nahm, trat der Exitus ein. Sektion sofort nach dem Tode ausgeführt. RN im Serum: 0,313 %.

Gewebewerte:

Leber	Herz	Niere
369	346	332

Ein ähnliches Bild wie im Falle 7. Die immer (auch normalerweise) bestehende Differenz zwischen Blut und Gewebewerten wird durch stärkste Erhöhung des Blut-RN beinahe ausgeglichen. Dies verstärkt uns in der Annahme, daß in akuten Fällen von Retention zuerst der Blut-RN-Gehalt ansteigt, welcher Anstieg erst später zwischen Blut und Gewebe ausgeglichen wird.

Zusammenfassend läßt sich also folgendes sagen:

1. Der RN-Gehalt der Gewebe ist auch physiologischer Weise höher als derjenige des Blutes.

2. Die Gewebewerte bei den diffusen hämatogenen Nierenerkrankungen zeigen eine deutliche Erhöhung.

3. Bei akuten Nierenerkrankungen, sowie in akuter Verschlimmerung chronischer Prozesse, übertrifft die prozentuelle Erhöhung des Blutreststickstoffes diejenige der Gewebe.

4. Bei der Nephrose, Amyloidose, bei Nephritiden toxischen Ursprunges ist infolge des pathologisch gesteigerten Eiweißzerfalles die Erhöhung der Gewebewerte größer.

5. Bei ausgesprochenen chronischen Prozessen, besonders bei denjenigen, die zu keiner renalen, sondern zu einer kardialen Dekompensation führen (benigne Nephrosklerose), ist die prozentuelle Erhöhung der Blut- und Gewebewerte — wenn vorhanden — eine annähernd gleichmäßige.

6. Ein Unterschied in der Retentionsfähigkeit der verschiedenen Organe konnte nicht beobachtet werden.

Literatur.

1. Ascoli, Vorlesungen über die Urämie 1903. — 2. Becher, Deutsches Arch. f. klin. Med. 128, 129. — 3. Falta, Vortrag auf dem ärztl. Fortbildungskurs in Wien 1921. — 4. Feigl, Biochem. Zeitschr. 81, 84, 87. — 5. Ders. Arch. f. experim. Pathol. 83, 1915. — 6. Marshall u. Davis, Journ. of. Biol. Chem. 1914, 18. — 7. Monakow, Deutsches Arch. f. klin. Med. 115 u. 116. — 8. Rosenberg, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 86 u. 87 — 9. Rosemann, Deutsche med. Wochenschr. 1904, Nr. 12 u. Pflüger's Arch. 72. — 10 Salkowski, Zeitschr. f. klin. Med. 17 — 11. Soetbeer, Kongr. f. inn. M-d. 1909, 26. — 12. Strauß, Deutsches Arch. f. klin. Med. 106, 1912. — 13. Voit, Zeitschr. f. Biologie, 4, 1868. — 14. Wolf u. Gutmann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 118

Aus der medizin. Universitätspoliklinik zu Rostock
(Direktor: Prof. Dr. Hans Curschmann).

Über den Rückfluß von Pankreassaft in den Magen und die Bestimmung der Salzsäureresistenz des Trypsins.

Von

G. Deusch und H. Rürup.

Durch die bekannten an Hunden vorgenommenen Untersuchungen Boldyreffs sind wir über die Bedingungen, unter denen ein Rückfluß von Darmsaft in den Magen erfolgt, unterrichtet. Wir wissen ferner durch die Arbeiten Volhard's, Lewinski's u. a., daß auch beim Menschen nach Einführung von Fetten in den Magen ein Rückfluß von Duodenalsaft erfolgt, eine Beobachtung, die von großer praktischer Bedeutung wurde, da sich auf ihr eine Methode zur Gewinnung von Duodenalsaft zum Zwecke der Funktionsprüfung des Pankreas aufbaut. Aber auch ohne diese Maßnahme finden wir in dem Erbrochenen oder zur Untersuchung des Magenchemismus mit dem Magenschlauch ausgeheberten Mageninhalt nicht selten Trypsin oder Galle und können daraus auf einen Rückfluß von Duodenalsaft schließen. Boldyreff schreibt dem Rückfluß des Duodenalsaftes eine große physiologische Bedeutung zu: Der alkalische Darmsaft hat die Aufgabe, die Säure des Magensaftes so weit zu neutralisieren, bis der für die Pepsinverdauung günstigste Säuregrad von 0,15% HCL erreicht ist, den auch gleichzeitig der Darm gut verträgt. Es fragt sich nun, wie weit diese durch Untersuchungen an Fistelhunden gewonnenen Anschauungen Boldyreffs auch für den Menschen zutreffen. Beim Menschen stehen der Klärung dieser Frage ungleich größere Schwierigkeiten entgegen. An Menschen mit Magenfisteln und gleichzeitig normaler Magenfunktion werden wir nur in allerseltensten Fällen arbeiten können. Bei dem durch Aushebern mit dem Magenschlauch gewonnenen Mageninhalt arbeiten wir mit einer großen Fehlerquelle,

da durch die mit dem Aushebern verbundenen Würgbewegungen an sich schon eine Regurgitation von Duodenalsaft erfolgen kann. Neuerdings hat nun O. Groß an einem Knaben, der wegen völligen Verschlusses der Speiseröhre infolge Laugenverätzung durch eine Magenfistel ernährt wurde, Untersuchungen über den Rückfluß von Duodenalsaft angestellt. Als Indikator diente ihm der Nachweis des diastatischen Ferments im Mageninhalt. Da Mundspeicheldiastase in diesem Fall mit Sicherheit auszuschließen war, konnte die Diastase nur aus dem Pankreas stammen. Tatsächlich gelang es ihm stets, sowohl im nüchternen Mageninhalt als auch nach Aufnahme verschiedener Nahrung Diastase nachzuweisen. O. Groß zieht aus seinen Beobachtungen an diesem Knaben, der keinerlei Störungen der Magenfunktion aufwies und dieselben Versuchsbedingungen bot, wie eine Reihe der Magenfistelhunde Boldyreff's, den mit den Anschauungen Boldyreff's übereinstimmenden Schluß, daß es sich bei dem Rückfluß des Duodenalsaftes um einen physiologischen Vorgang handele. So wertvoll die Beobachtungen von O. Groß gerade im Hinblick auf die seltene Möglichkeit derartiger Untersuchungen am Menschen sind, so erscheint es andererseits doch sehr mißlich, eine Frage von so allgemeiner Bedeutung auf Grund von Untersuchungen an einem Falle zu entscheiden. Wir haben daher, angeregt durch die Mitteilung von O. Groß, den Versuch unternommen, auf breiterer Basis zur Lösung dieser Frage beizutragen.

Die erste Schwierigkeit war die Gewinnung von Magensaft, ohne daß Würg- und Brechbewegungen auftreten. Mit dem Magenschlauch erschien das nicht möglich. Wir machten daher einen Versuch mit der Einhorn'schen Duodenalsonde, eine Möglichkeit, die auch O. Groß in Betracht zieht. In der Tat konnten wir feststellen, daß mehrere Kollegen und Patienten die Duodenalsonde schluckten, ohne daß wir Würgbewegungen sahen. Auch vor dem Röntgenschirm überzeugten wir uns hiervon, indem wir nach Kontrastfüllung des Magens die Sonde schlucken ließen. Es waren keine Würgbewegungen und antiperistaltische Wellen zu sehen, während die Einführung eines Magenschlauches in den zur besseren Sichtbarmachung ein weicher, biegsamer, am distalen Ende knopfförmig umgebogener Draht eingelegt war, in den meisten Fällen stärkere Würgbewegungen und Antiperistaltik hervorrief. Allerdings würgten einzelne Patienten auch beim Schlucken der Duodenalsonde, aber wir konnten doch auf Grund dieser Vorversuche damit rechnen, eine größere Anzahl von Personen zu finden, bei

denen eine einwandsfreie Gewinnung von Mageninhalt mit der Einhorn'schen Sonde möglich wäre. Statt des Boas-Ewald-schen Probefrühstücks, bei dem sich durch Brotbröckel die Sonde leicht verstopft, mußten wir allerdings eine Plasmonaufschwemmung (15 g Plasmon auf 300 ccm Wasser) geben.

Als Indikator für den Rückfluß von Duodenalsaft war für unsere Versuchsanordnung der Nachweis von Diastase im Mageninhalt, dessen sich O. Groß bediente, nicht brauchbar, da in der möglichen Anwesenheit von Mundspeicheldiastase eine nicht zu umgehende Fehlerquelle lag. Der Nachweis von Galle kam ebenfalls nicht in Frage, da schon aus den Versuchen Boldyreff's hervorgeht, daß Gallenbestandteile im zurückgeflossenen Darmsaft nicht selten fehlen. Wohl aber schien uns das Trypsin ein geeigneter Indikator zu sein, entgegen der Ansicht von O. Groß, der das Trypsin wegen seiner Säureempfindlichkeit für unbrauchbar hält. Unsere Annahme der Säurefestigkeit des Trypsins stützte sich auf vor einigen Jahren in der hiesigen medizinischen Poliklinik vorgenommene Untersuchungen von Boenheim und Putensen, die in Übereinstimmung mit Ehrmann und Lederer u. a. zu dem Ergebnis gekommen waren, daß das Trypsin durch die Salzsäure des Mageninhalts nicht angegriffen werde. Nach einer Reihe von Vorversuchen gewannen wir jedoch den Eindruck, daß doch eine Beziehung zwischen dem Vorkommen des Trypsins im Mageninhalt und dessen Säuregrad bestehen müsse und sahen uns daher veranlaßt, zunächst diese Frage einer nochmaligen eingehenden Nachprüfung zu unterziehen. Über diese Untersuchungen werden wir im folgenden berichten. Sie ergaben, wie gleich vorausgenommen werden soll, daß das Trypsin in der Tat nur bis zu einem gewissen Säuregrad existieren kann, darüber hinaus aber zerstört wird. Damit mußte unser Versuch, die Frage des Rückflusses von Duodenalsaft in den Magen mit Hilfe des Trypsinnachweises auf breiter Basis zu untersuchen, als gescheitert gelten. Doch erscheint es uns immerhin möglich, mit Hilfe unserer Versuchsanordnung wenigstens in solchen Fällen, deren Säuregrad unter dem von uns bestimmten Schwellenwert bleibt, brauchbare Ergebnisse zu gewinnen. In dieser Richtung sollen unsere Versuche fortgesetzt und über sie später berichtet werden.

Die Frage der Beziehungen zwischen dem Vorkommen des Trypsins im Mageninhalt und dessen Säuregrad ist in mehrfacher Hinsicht von Bedeutung. Ihre Beantwortung ist nicht nur, wie

bereits erwähnt, entscheidend für die Verwertbarkeit des Trypsins zum Nachweis eines Rückflusses von Duodenalsaft in den Magen. Auch die Möglichkeit einer tryptischen Eiweißverdauung im Magen, wie sie neuerdings Boenheim bei einigen Fällen von Achylia gastrica mit Hilfe der Formoltitrierung in Stadien nach Sörensen nachgewiesen hat, ist abhängig von dem Verhalten des Trypsins gegenüber der Salzsäure des Magens. Schließlich entscheidet dieses über die Verwendbarkeit des Mageninhaltes zur Prüfung der sekretorischen Funktion des Pankreas mit Hilfe des Trypsinnachweises.

In der klinischen Literatur finden wir mehrere Angaben über Beziehungen zwischen dem Trypsin und der Acidität des Magensaftes, doch stimmen sie durchaus nicht alle überein. Dorner konnte in neutralen und wenig sauren Magensäften in der Mehrzahl der Fälle Trypsin nachweisen, in superaciden Säften dagegen nicht. Ebenso ist nach Lewinski die Nachweisbarkeit des Trypsins im wesentlichen von den Magensaftverhältnissen abhängig. Reichlich vorhanden ist es in schwach alkalischen oder neutralen Säften, bei saurer Reaktion tritt es zurück, bei stark saurer mit reichlicher freier HCl verschwindet es ist jedoch auch in solchen Fällen nach vorausgegangener Alkalidarreichung nachweisbar. Bei „Hypersekretion“ (besser Hyperchlorhydrie) fanden auch Ehrmann und Lederer meist kein Trypsin im Mageninhalt, machen aber dafür nicht die schädigende Wirkung der HCl allein verantwortlich. Sie nehmen vielmehr an, daß das Trypsin gegen HCl nicht allzu empfindlich ist. Ehrenreich, der im allgemeinen ein Sinken der Trypsinkurve bei ansteigender Säurekurve sah, nimmt gleichwohl an, daß das Ferment nicht durch die HCl zerstört werde, weil er in einigen Fällen und auch im Experiment sah, daß das Trypsin selbst gegen hohe Säuregrade widerstandsfähig sei. In gleicher Weise halten, wie erwähnt, Boenheim und Putensen das Trypsin für säureresistent und lehnen eine Abhängigkeit seines Vorkommens von dem Grade der Acidität ab.

Abgesehen davon, daß hiernach eine Übereinstimmung keineswegs besteht, sind die Angaben der Untersucher, die eine Abhängigkeit vom Säuregrad des Mageninhaltes fanden, insofern nicht befriedigend, als nirgends ein Grenzwert ermittelt wurde, bis zu dem das Trypsin noch nachweisbar war. Gerade auf diesen Punkt richteten wir daher bei unseren Untersuchungen unser Augenmerk.

Wir untersuchten den Mageninhalt von 40 teils Magengesunden, teils -kranken auf ihren Trypsingehalt. Der Mageninhalt

vurde gewonnen durch Aushebern teils mit dem Magenschlauch, eils mit der in den Magen eingeführten Einhorn'schen Duodenalsonde und zwar teils nach Boas-Ewald'schem Probefrühstück, teils nach Darreichung einer Plasmonaufschwemmung. Die verschiedene Art der Gewinnung des Saftes sowie die des gereichten Probefrühstücks als auch die Art der Magenerkrankung können für unser Ziel, das ja lediglich in der Feststellung der Beziehungen zwischen Säuregrad und Trypsingehalt besteht, ganz außer Betracht bleiben. Freie HCl und Gesamtacidität wurden durch Titration mit Dimethylamidoazobenzol bzw. Phenolphtalein bestimmt, der Trypsingehalt nach der Caseinmethode von Fuld-Groß nach vorausgegangener Neutralisation saurer Mageninhalte. Da bei der Neutralisation stark saurer Säfte infolge des Zusetzens nicht unerheblicher Mengen von $n/_{10}$ NaOH eine unkontrollierbare Verdünnung entsteht, vermieden wir diese Fehlerquelle dadurch, daß wir nach Neutralisation den Mageninhalt auf das doppelte der vor dieser vorhandenen Menge mit destilliertem Wasser auffüllten und nunmehr stets in 1 ccm Flüssigkeit 0,5 ccm reinen Mageninhalt hatten. Der so vorbehandelte Mageninhalt wurde in absteigenden Mengen in 10 Reagenzgläser eingefüllt, so daß das nachfolgende Glas immer die Hälfte des vorhergehenden enthielt, und dann die Trypsinbestimmung in der üblichen Weise vorgenommen. Das letzte Glas, dessen Inhalt klar blieb, in dem also alles Casein verdaut war, wurde als Grenze angenommen und aus ihm die Trypsinmenge berechnet. Auf die Menge des Trypsins legen wir jedoch kein großes Gewicht, da diese naturgemäß noch von anderen Faktoren als dem Säuregrad des Mageninhaltes abhängig sein muß.

In der Tabelle I sind unsere Ergebnisse zusammengestellt, wobei die Fälle nach ihrem Gehalt an freier HCl in aufsteigender Reihe geordnet sind. Mit Rücksicht auf die Raumbeschränkung sind von mehreren Fällen mit gleichen Werten für freie HCl stets nur einzelne aufgeführt, soweit hinsichtlich des Trypsingehaltes kein verschiedenes Verhalten vorlag.

Aus der Tabelle ist ohne weiteres ersichtlich, daß bei fehlender oder nur geringer freier HCl Trypsin fast ausnahmslos nachweisbar war, daß aber von einer bestimmten Konzentration der freien HCl an das Ferment niemals vorhanden war. Diese Grenze liegt bei Fall 29 der Tabelle: bei einer Konzentration von 0,051 % freier HCl ist noch Trypsin nachzuweisen, von der nächsthöheren gefundenen Konzentration 0,069 % an wird es stets zerstört. Die Ge-

samtacidität des Mageninhaltes spielt offenbar keine Rolle, sondern nur der Gehalt an freier HCl.

Tabelle I.

Fall Nr.	Freie HCl		Gesamt-acidität	Trypsingehalt	
	ccm n/10 NaOH	%		Grenzglas	Einheiten
1	alkalisch			0	0
2	„	„		I	1
3	—87	0	43	II	4
4	—74	0	23	II	4
5	—49	0	44	VI	66
7	—45	0	69	III	8
9	—36	0	25	III	8
10	—32	0	37	VI	66
11	—30	0	38	IV	16
14	—18	0	19	0	0
15	—12	0	52	IV	16
18	—12	0	42	0	0
20	—11	0	25	II	4
21	—10	0	30	II	4
22	0	0	17	VIII	250
24	8	0,0292	38	II	4
25	9	0,0329	48	II	4
28	10	0,0365	28	II	4
29	14	0,0511	48	II	4
30	19	0,06935	38	0	0
31	23	0,08395	59	0	0
32	25	0,09125	73	0	0
33	26	0,0949	56	0	0
34	27	0,09855	54	0	0
35	36	0,1314	76	0	0
36	50	0,1825	88	0	0
38	60	0,219	93	0	0
39	64	0,2336	75	0	0
40	72	0,2628	92	0	0

Es könnte allerdings eingewendet werden, daß in den Fällen Nr. 30—40 überhaupt kein Trypsin in den Magen gelangt sei. Wir konnten zwar in keinem dieser Fälle eine gallige Verfärbung des Mageninhaltes nachweisen, aber auch in den trypsinpositiven Fällen war das nur ganz vereinzelt möglich. Wir untersuchten daher, um den Nachweis zu erbringen, daß die HCl tatsächlich in bestimmter Konzentration eine trypsinvernichtende Wirkung zukommt, den Einfluß der HCl auf trypsinhaltigen Mageninhalt in vitro. Zunächst konnten wir durch eine Anzahl von Vorversuchen feststellen, daß sich der Trypsingehalt des filtrierten und neutralisierten Mageninhalts selbst bei mehrtägigem Stehen bei Zimmertemperatur nicht ändert. Nach Zusatz wechselnder Mengen von

$n/_{10}$ HCl zu neutralisiertem trypsinhaltigen Mageninhalt war bei Zimmertemperatur selbst bei Konzentration bis 0,31 % HCl nach 2 Stunden das Trypsin unverändert nachweisbar, nach 24 Stunden jedoch meist zerstört.

Wir beschickten nun mehrere Reagenzgläser mit der gleichen Menge neutralisierten Mageninhaltes von bekannten Trypsingehalt und setzten wechselnde Mengen $n/_{10}$ HCl zu. Dann wurden die Röhrchen 1 Stunde lang in ein Wasserbad von 38° gesetzt, darauf nach rascher Abkühlung und Neutralisation der Trypsingehalt bestimmt. Aus der Tabelle II ergibt sich, daß bei einer HCl-Konzentration von 0,0427 % nach 1 stündiger Einwirkung noch Trypsin nachweisbar war, bei einer Konzentration von 0,06 % HCl jedoch nicht mehr. Zwischen diesen beiden Zahlen liegt also der Grenzwert, bis zu dem das Trypsin in Verdauungstemperatur haltbar ist. Das Ergebnis unserer Reagenzglasversuche stimmt also sehr gut mit dem aus Tabelle I ersichtlichen Grenzwert von 0,051 %, bei dem wir im ausgeheberten Mageninhalt noch Trypsin feststellen konnten, überein. Es ergibt sich also, daß der Grenzwert für die Widerstandsfähigkeit des Trypsins gegen HCl bei Verdauungstemperatur etwa bei 0,05 % HCl liegt. Eine Angabe des Heidelberger Physiologen Kühne aus dem Jahre 1876, die in der klinischen Literatur nicht berücksichtigt ist, und die wir erst nach Abschluß unserer Untersuchungen fanden, stimmt mit diesem von uns ermittelten Werte völlig überein. Kühne fand bei Verdauungsversuchen in vitro, daß eine Konzentration von 0,5 ‰ HCl die Grenze ist, bis zu welcher das Trypsin bei Verdauungstemperatur nicht geschädigt wird.

Tabelle II.

Mageninhalt	Trypsingehalt (Grenzglas)	Zusatz von $n/_{10}$ HCl ccm	HCl-Konzentration %	Trypsingehalt nach 1 Stunde bei 38°
C.	III	0,1	0,03285	+
		0,2	0,06085	—
		0,3		—
		0,4		—
D.	IV	0,1	0,0427	+
		0,2	0,07665	—
		0,3		—
		0,4		—
E.	II	0,1	0,03318	+
		0,2	0,06085	—
		0,3		—
		0,4		—

Schließlich suchten wir noch die Zeitdauer zu bestimmen, in der das Trypsin von Säuregraden, die gerade oberhalb des Grenzwertes liegen, zerstört wird. Wir brachten zu diesem Zweck mehrere Reagenzgläser mit trypsinhaltigem Mageninhalt von bestimmtem HCl-Gehalt in ein Wasserbad von 38°, nahmen sie zu verschiedenen Zeiten wieder heraus und bestimmten den Trypsingehalt. Es haften dieser Versuchsanordnung insofern gewisse Fehlerquellen an, als uns die Zeit, in der das Gemisch die Temperatur des Wasserbades annimmt, nicht bekannt war, zumal im Winter die Temperatur des Arbeitsraumes stark schwankte. Daraus erklären sich wohl auch die nicht ganz einheitlichen Ergebnisse, die aus Tabelle III ersichtlich sind. Doch ist immerhin soviel daraus zu entnehmen, daß bei Säuregraden, die eben hinreichen, um das Trypsin bei Verdauungstemperatur unwirksam zu machen, die Zerstörung schon nach einigen Minuten erfolgt ist.

Tabelle III.

Mageninhalt	Trypsingehalt (Grenzglas)	HCl-Konzentration nach Zusatz von $n/_{10}$ HCl	Verweildauer im Wasserbad von 38° Minuten	Trypsingehalt
C.	III	0,06085	5	—
D.	IV	0,0766	3	(+)
			5	—
		0,06085	15	+
			20	—
E.		0,06085	3	—
		0,0476	3	+
			5	—

Unsere Untersuchungen ergeben also, daß das Trypsin bei fehlender freier Salzsäure und bei einem HCl-Wert bis etwa 0,05% fast stets nachweisbar ist, daß es bei einer stärkeren HCl-Konzentration dagegen im Magen rasch zerstört wird. Wenn wir Werte zwischen 20—40 für freie HCl nach Boas-Ewald'schem Probefrühstück für unsere Gegend als normal ansehen, was einer HCl-Konzentration von 0,07—0,15% entspricht, so ergibt sich daraus, daß in solchen normaciden Mageninhalten das Trypsin gar nicht existieren kann, sondern nur bei A- oder Hypochlorhydrie. Demgegenüber ist es auffallend, daß Putensen, auf dessen Untersuchungen sich auch Boenheim's Angaben stützen, in einer Reihe von Fällen von Hyperchlorhydrie bis zu einem Werte für freie HCl von 63 = 0,22995% HCl Trypsin stets nachweisen

konnte und zwar ebenfalls nach der Methode von Fuld-Groß. Nun fiel uns auf, daß Putensen bei ausführlicher Beschreibung der Methodik von einer Neutralisation des sauren Mageninhaltes nichts erwähnt, so daß wir vermuten, daß diese unterlassen wurde, und Putensen kein Trypsin sondern Pepsin bestimmt hat. Nur so erscheint uns der Widerspruch zwischen seinen und unseren Resultaten erklärlich. Selbst Ehrmann und Lederer, nach deren Ansicht das Trypsin gegen HCl nicht allzu empfindlich ist, stimmen mit uns insoweit überein, als sie bei Hyperchlorhydrie meist kein Trypsin fanden. Auch das von Boenheim beobachtete gleichzeitige Vorkommen von Pepsin und Trypsin spricht keinesfalls für eine erhebliche HCl-Resistenz des Trypsins. Schittenhelm, der schon früher auf das gleichzeitige Vorkommen der beiden Fermente im Mageninhalt hingewiesen hat, fand es nur bei schwach saurer Reaktion, und zwar war die peptische Wirkung dieses Mageninhaltes gegenüber der tryptischen nur gering. Das stimmt mit unseren Beobachtungen völlig überein. Wir haben auf Pepsinbestimmungen verzichtet, da ohne weiteres angenommen werden darf, daß bei Anwesenheit von HCl auch Pepsin vorhanden ist. Es ergibt sich daraus, daß auch in unseren Fällen von Hypochlorhydrie Trypsin und Pepsin nebeneinander existieren. Daß neben der HCl auch dem Pepsin eine trypsinzerstörende Wirkung zukomme, wurde schon von Kühne und Baginsky behauptet, von Fermi und Pernossi dagegen später bestritten. Wir haben diese Frage nicht nochmals untersucht, es erscheint uns aber außer Frage, daß das Trypsin nach seiner Koagulation durch die HCl als Eiweißkörper der peptischen Verdauung unterliegt.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen gestatten uns weiterhin einen Schluß auf die Möglichkeit einer tryptischen Verdauung im Magen. Es ergibt sich ohne weiteres, daß eine solche nur in Fällen von A- oder Hypochlorhydrie möglich ist, soweit der HCl-Gehalt unter dem ermittelten Grenzwerte bleibt, oder wenn die HCl-Konzentration im Ablauf des Verdauungsvorganges unter dem Grenzwert sinkt. Daß die Verwendbarkeit des Trypsins als Indikator eines Rückflusses von Duodenalsaft in den Magen entsprechend seiner leichten Zerstörbarkeit durch HCl eine beschränkte ist, wurde bereits eingangs erörtert. Was die Verwendbarkeit des nüchtern oder nach einem beliebigen Probefrühstück ausgeheberten Mageninhaltes zur Prüfung der Pankreasfunktion betrifft, so ergibt sich aus unseren Untersuchungen, daß diese Methode nur dann verwertbar ist, wenn der HCl-Gehalt

unterhalb des Grenzwertes von 0,05 % bleibt. Nur dann ist ein negativer Ausfall der Trypsinprobe verwertbar, oberhalb dieses Wertes dagegen nicht, da infolge der Zerstörung des in den Magen gelangten Fermentes dieses nicht nachweisbar ist selbst bei völlig intakter Funktion der Bauchspeicheldrüse.

Literatur.

1. Baginsky, Jahresberichte der Tierchemie. XIII, 416, 1884. — 2. Boenheim, Arch. f. Verdauungskrankheiten XXV, 258, 1919. — 3. Boldyreff, Pflüg. Arch. CXXI, 13, 1908. Ergebn. d. Physiol. IX. 119, 1911. — 4. Dorner, Deutsches Arch. f. klin. Med. CXVII, 540. — 5. Ehrenreich, Zeitschr. f. klin. Med. LXXV, 231, 1912. — 6. Ehrmann, Deutsche med. Wochenschr. 1908, S. 1409. — 7. Ehrmann und Lederer, Berliner klin. Wochenschr. 1908, S. 1450. — 8. Fermi u. Pernossi, Zeitschr. f. Hyg. XVIII, 81, 1894. — 9. Groß, Deutsches Arch. f. klin. Med. CXXXII, 121, 1920. — 10. Kühne, Verhandl. d. Nat.-med. Ver. zu Heidelberg, Neue Folge I, 119, 1877. — 11. Lewinski, Deutsche med. Wochenschr. 1908, Nr. 37. — 12. Putensen, Diss. Rostock 1918. — 13. Schittenhelm, Münchener med. Wochenschr. 1908, S. 1459. — 14. Volhard, Münchener med. Wochenschr. 1907, S. 403.

Aus der medizin. Universitätspoliklinik zu Rostock
(Direktor: Prof. Hans Curschmann).

Über die Serumkonzentration und die Viskosität des Blutes bei der Basedow'schen Krankheit.

Von

Dr. **Gustav Deusch,**
Assistenzarzt der Poliklinik.

Eines der bemerkenswertesten Symptome im Bilde der Basedow'schen Krankheit ist die Steigerung des Energieumsatzes. Bereits im Grundumsatz ist der Sauerstoffverbrauch erhöht und wird noch weiter gesteigert durch die dauernde Unruhe der Kranken. Die Steigerung der Oxydationsvorgänge macht sich bemerkbar in einem vermehrten Eiweiß-, Fett- und Glykogenabbau. Die Basedow'sche Krankheit ist in dieser wie auch in mannigfacher anderer Hinsicht das Gegenbild des Myxödems. Vor kurzem konnte ich nachweisen, daß beim Myxödem infolge der verminderten Eiweißverbrennung mit dem bereits bekannten Eiweißansatz im Gewebe meist eine Erhöhung des Eiweißgehaltes und dementsprechend auch der Viskosität des Blutserums einhergeht, die mitunter sehr hohe Grade erreicht. Das gegensätzliche Verhalten des Myxödems und des M. Basedowii hinsichtlich ihres Eiweißstoffwechsels drängte ohne weiteres dazu, dieselben Untersuchungen auch bei der Basedow'schen Krankheit vorzunehmen.

Nach Kottmann's Angabe soll die Viskosität des Blutes bei der Basedow'schen Krankheit vermehrt sein, während Blunschy in 2 Fällen ein physiologisches Verhalten der Blutviskosität fand. Klose gibt auf Grund von Untersuchungen von Kaeß in 15 Fällen an, daß die innere Reibung des Blutes innerhalb normaler Grenzen entsprechend dem Hämoglobingehalt schwankt, dabei jedoch aber eine Neigung zur Verminderung zeigt. Mehr finde ich nicht in der mir zugänglichen Literatur. Angaben über die Viskosität und den Eiweißgehalt des Serums fehlen völlig.

Ich habe in 11 Fällen von Basedow'scher Krankheit die Viskosität des Gesamtblutes und des Serums sowie dessen Eiweiß-

gehalt bestimmt. Die Technik war genau dieselbe wie bei meinen analogen Untersuchungen beim Myxödem. Die Viskosität wurde mit dem Heß'schen Viskosimeter, der Eiweißgehalt des Serums mit dem Pulfrich'schen Eintauchrefraktometer bestimmt unter Beobachtung aller Kautelen. Zur Bestimmung der Viskosität des Gesamtblutes benutzte ich aus der Fingerbeere entnommenes Kapillarblut. Das Serum wurde durch Zentrifugieren aus ohne Stauung entnommenem Venenblut gewonnen. Selbstverständlich wurden in allen Fällen der Hämoglobingehalt und das cytologische Verhalten des Blutes bestimmt. Auf letzteres gehe ich hier nicht näher ein, es sei nur darauf hingewiesen, daß die Mehrzahl der Fälle, wie aus der Tabelle ersichtlich ist, die von Th. Kocher u. a. als typisch beschriebene Leukopenie, und fast alle eine Lymphocytose, teilweise bis zu hohen Graden, aufweisen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen sind in der beigefügten Tabelle zusammengefaßt. Die Viskosität des Gesamtblutes ist im wesentlichen abhängig von Zahl und Größe der roten Blutkörperchen und dem Hämoglobingehalt einerseits, andererseits von dem Viskositätsgrad des Serums. Die Leukocyten spielen wegen ihrer geringen Zahl keine ausschlaggebende Rolle. Diese Abhängigkeitsbeziehungen der Blutviskosität bestätigen sich auch bei der Basedow'schen Krankheit. Ihrem Werte nach schwankt sie innerhalb normaler Grenzen. In Fällen wie Nr. 7, wo Erythrocytenzahl und Serumviskosität gleichzeitig verändert sind, ist auch der Wert für die Blutviskosität niedrig, in anderen wie z. B. Fall 4, wo die entsprechenden Größen höhere Werte aufweisen, ist auch die innere Reibung des Blutes eine größere. Schließlich können sich niedrige Werte für Serumviskosität und hohe Hämoglobin- bzw. Erythrocytenwerte und umgekehrt ausgleichen. Die Blutviskosität zeigt also bei der Basedow'schen Krankheit, da sie eine durchaus komplexe, von ganz verschiedenen Faktoren abhängige Größe ist, ebensowenig ein charakteristisches Verhalten wie beim Myxödem.

Anders verhält es sich dagegen mit der Viskosität des Serums. Da der Kohlensäuregehalt des Blutes ebenso wie der Salzgehalt des Serums keinen wesentlichen Einfluß auf sie haben ist sie fast ausschließlich vom Eiweißgehalt des Serums abhängig. Naegeli gibt als normale Werte 1,7—2,0 (bezogen auf Aq. dest.) an. Ich fand in der Norm Schwankungen zwischen 1,6—1,8. Darnach ist, wie sich aus der Tabelle ergibt, in 4 Fällen und zwar gerade denjenigen, die mit den größten Stoffwechselstörungen ein-

Nr.	Gehalt	Alter	Hb corr. %	Erythrocyten Mill.	Leukocyten	Lymphocyten %	η	η_1	Eiweißgehalt des Serums %	
1	W.	21	112	4,35	6200	45	—	1,75	8,042	M. Basedowii levis.
2	„	43	100	4,725	9100	35	4,3	1,8	7,891	M. Basedowii levis.
3	„	22	108	5,425	4800	50	4,05	1,7	7,87	kompletter Basedow mit geringer Gewichtsabnahme.
			121	4,725	8100	66	4,9	1,8	8,28	1 Jahr nach der Operation; Besserung, 25 Pfd. Gewichtszunahme.
4	„	26	100	4,875	4100	54	5,2	1,7	7,502	inkompletter M. Basedowii.
5	„		82	4,452	4600	36	4,5	1,5	7,286	Recidiv nach Operation.
			100	5,125	7900	39	4,4	1,3	6,75	2 Monate später: Verschlimmerung.
6	„	30	100	4,725	4200	39	4,4	1,5	6,984	kompletter M. Basedowii.
			98	4,125	4700	48	4,2	1,4	6,38	6 Wochen später: Verschlechterung.
			115	5,425	4900	45	4,5	—	7,2	3 Monate später: nach Bestrahlung erhebliche Besserung.
7	„	19	96	3,875	4100	64	3,7	1,5	6,3	kompletter Basedow mit Adipositas (in $^1/_2$ Jahr 27 Pfd. zugenommen).
			90	3,95	5200	40	3,9	1,8	8,06	nach Bestrahlung erhebl. gebessert (Gewichtsabnahme 18 Pfd.)
8	„	52	99	4,4	4900	28	4,1	1,5	6,55	Struma basedowi ficata, erhebliche Abmagerung.
9	„	42	84	3,85	4800	34	—	1,8	7,2	kompletter M. Basedowii m. Bronchitis fibrinosa, beträchtliche Abmagerung.
10	„	43	106	4,35	4400	61	4,6	1,7	7,4	inkompletter M. Basedowii.
11	„	36	106	4,35	5000	49	4,8	1,8	7,432	Basedowrecidiv nach zweimaliger Operation.

hergingen, die Viskosität des Serums vermindert, und zwar bis zu dem niedrigsten Wert von 1,3 in Fall 5. In den übrigen Fällen schwankt der Wert innerhalb der normalen Grenzen, überschreitet diese jedoch niemals nach oben. Hier unterscheiden sich auch M. Basedowii und Myxödem sehr deutlich. Während bei ersterem die Werte für die innere Reibung sich innerhalb der Grenzen von 1,3 und 1,8 halten mit einem Durchschnittswert von 1,63, bewegen sich beim Myxödem, wie ich früher nachwies, die entsprechenden Werte zwischen 1,75 und 2,3 mit einem Durchschnittswert von 1,94.

Ganz entsprechend der Viskosität des Serums verhält sich sein Lichtbrechungsvermögen, das ja ebenfalls ganz wesentlich durch den Eiweißgehalt des Serums bestimmt wird. Normalerweise schwankt der refraktometrisch bestimmte Eiweißgehalt des Serums nach E. Reiß zwischen 7,0 und 9,0 %. In 4 Fällen liegt, wie sich aus der Tabelle ersehen läßt, der Wert für die Serumkonzentration unter 7,0 % und ist mit 6,3 % am niedrigsten im Falle 7. Diese Fälle sind dieselben, die auch die niedrigsten Werte für die Viskosität des Serums aufweisen. In den übrigen Fällen hält sich die Serumkonzentration innerhalb der normalen Grenzen, jedoch wiederum ohne diese nach oben hin nur annähernd zu erreichen. Während beim M. Basedowii nach der Tabelle der Eiweißgehalt des Serums zwischen 6,3 und 8,042 % bei einem Durchschnittswert von 7,21 % schwankt, fand ich früher beim Myxödem Grenzwerte von 8,0 und 10,41 % und einen Durchschnittswert von 9,13 %.

Die viskosimetrische und refraktometrische Untersuchung des Serums ergeben also übereinstimmend, daß in schweren Fällen von Basedow'scher Krankheit mit erheblicherer Abmagerung entsprechend der gesteigerten Eiweißverbrennung der Eiweißgehalt des Blutserums vermindert ist. In leichteren Fällen, bei denen er sich innerhalb normaler Werte hält, besteht immer noch ein beträchtlicher Unterschied gegenüber den beim Myxödem gefundenen Werten.

In den Fällen 3, 6 und 7 konnte ich den Einfluß der Therapie auf die Serumkonzentration beobachten. In diesen Fällen stieg in Fall 3 nach Operation, in den Fällen 6 und 7 nach Röntgenbestrahlung der Schilddrüse entsprechend der klinischen Besserung die Serumkonzentration erheblich an. Eines besonderen Hinweises bedarf noch der Fall 7. Es handelt sich um eine 19jährige Patientin mit komplettem M. Basedowii und Fettleibigkeit. Sie hatte während der Ausbildung des Basedow in ½ Jahre 27 Pfund

zugenommen. Durch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse wurde sie innerhalb 3 Monaten weitgehend gebessert bei gleichzeitiger Gewichtsabnahme von 18 Pfund und beträchtlicher Zunahme der Serumkonzentration. Das Zusammentreffen von Fettleibigkeit und M. Basedowii ist an sich nicht ganz ungewöhnlich. Basedowkranke stammen nach v. Dalmady meist aus zu Fettleibigkeit neigenden Familien und sind oft selbst fettleibig gewesen; daß sie es im Laufe der Erkrankung erst werden, ist aber doch selten. Bemerkenswert ist jedoch das ungleichsinnige Verhalten von Gewicht und Serumkonzentration, das dafür zu sprechen scheint, daß Eiweiß- und Fettstoffwechsel durchaus nicht in gleichem Sinne gestört sein müssen. Da keine Ödeme vorhanden waren, liegt kein Grund zur Annahme vor, daß die Gewichtsverschiebungen etwa durch Wasserretention bzw. Wasserausschwemmung verursacht wurden.

Die durch den verminderten Eiweißgehalt des Serums in schweren Fällen von Basedow'scher Krankheit bedingte Herabsetzung der Viskosität und des Lichtbrechungsvermögens des Serums steht in engstem Zusammenhang mit der veränderten Tätigkeit der Schilddrüse. Thyreoidinzufuhr bewirkt, wie ich beim Myxödem nachgewiesen habe, in gleicher Weise eine Herabsetzung der erhöhten Viskosität und Eiweißkonzentration des Serums. Frowein untersuchte auf meine Veranlassung die Wirkung des Thyreoidins auf das Blutserum des Gesunden und fand das nämliche Verhalten. Weder bei der Basedow'schen Krankheit noch bei der Thyreoidinzufuhr handelt es sich jedoch dabei um eine unmittelbare Wirkung auf das Blutserum. sondern die Eiweißabnahme im Serum ist eine Folge der allgemeinen Störung des Eiweißstoffwechsels, des vermehrten Eiweißabbaues. Als wirksamer Körper spielt dabei zweifellos das Jod eine wesentliche Rolle, wenn auch in dem angegebenem Sinne nur eine indirekte. Es erscheint das besonders bemerkenswert im Hinblick auf die bekannten Untersuchungen O. Müller's und Inada's über die Herabsetzung der Viskosität des Gesamtblutes durch Zufuhr von Jodalkalien. Der Abnahme der inneren Reibung des Gesamtblutes ging dabei diejenige des Serums nicht parallel, nahm im Gegenteil mitunter zu, so daß die genannten Autoren eine Veränderung der Blutflüssigkeit als Ursache der Viskositätsänderung des Blutes ausschließen und geneigt sind, Veränderungen der körperlichen Elemente für sie verantwortlich zu machen. Wie diese zustande kommen könnten, ob durch einen vermehrten Gehalt des Blutes an anorganischen oder organischen Jodverbindungen, darüber wissen wir ebensowenig

etwas Sicheres wie über den Jodgehalt des Blutes und die Art der Jodbindung bei Jod- oder Thyreoidinzufuhr oder bei M. Basedowii. Andererseits ist bekannt, daß anorganische Jodsalze bei längerer Darreichung in gleicher Weise wie Schilddrüsenpräparate Stoffwechselstörungen mit erheblicher Abmagerung hervorrufen können. Es handelt sich hier zweifellos um eine sekundäre Wirkung des Jods auf dem Wege über die Schilddrüse (H. Meyer). Man darf vermuten, daß auch in solchen Fällen der Eiweißgehalt des Serums eine Herabsetzung erfährt. Mit Rücksicht auf unsere Beobachtungen über das Verhalten der Viskosität und Eiweißkonzentration des Serums in schweren Fällen von M. Basedowii und bei Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten und in Anbetracht der erwähnten bei Zufuhr von Jodkali beobachteten Stoffwechselstörungen, erscheinen mir die Ergebnisse O. Müller's und Inadas einer Nachprüfung wert.

Die praktische Bedeutung der viskosimetrischen oder refraktometrischen Untersuchung des Blutserums bei der Basedow'schen Krankheit liegt darin, daß besonders die letztere Methode uns rasch einen annähernden Überblick über das Verhalten des Eiweißstoffwechsels gibt. Sie ersetzt bei weitem nicht den exakten Stoffwechselversuch, wohl aber ermöglicht sie, grobe Störungen rasch und auf einfache Weise aufzudecken, und scheint uns eine objektive Methode mehr zu sein, um Besserungsvorgänge festzustellen.

Literatur.

1. Blunschy, Zur Lehre von der Viskosität des Blutes. Diss. Zürich 1908 (cit. n. Klose). — 2. v. Dalmady, Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. 14, 204 (cit. n. Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 2. Aufl., 1921). — 3. Deusch, Deutsches Arch. f. klin. Med. 134, S. 342. — 4. Frowein, Zeitschr. f. d. ges. exp. Pathol. 1921. — 5. H. Klose, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk X, 5, 165. — 6. Kottmann, Zeitschr. f. klin. Med. 71. — 7. Meyer u. Gottlieb, Experimentelle Pharmakologie 4. Aufl. 1920. — 8. O. Müller u. R. Inada, Deutsche med. Wochenschr. 1904, 1751. — 9. O. Naegeli, Blutkrankheiten und Blutdiagnostik, 3. Aufl. 1919. — 10. E. Reiß, Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. X, S. 531.

Aus der medizin. Klinik Marburg a. L.
(Direktor: Prof. Schwenkenbecher.)

Der Einfluß der relativen Luftfeuchtigkeit auf die unmerkliche Hautwasserabgabe.

Von

Priv.-Doz. Dr. **O. Moog,**
Oberarzt der Klinik.

Trotz der zahlreichen Arbeiten, die seit Jahrhunderten über die unmerkliche Wasserabgabe der Haut verfaßt worden sind, ist man bis heute noch nicht zu einer völligen Einigung über das Wesen dieses Vorganges gelangt. Es handelt sich hierbei vornehmlich um die Frage, ob die insensible Perspiration in der Hauptsache eine Abdunstung von Gewebswasser durch die gesamte Oberhaut darstellt oder ob ihr ein Sekretionsprozeß, d. h. eine unmerkliche Tätigkeit der Schweißdrüsen zugrunde liegt. Die Diskussion über diesen Punkt ist seit der Entdeckung der Schweißdrüsen durch Malpighi im Gange.[1]) Von den neueren Autoren, die sich mit diesem Gebiet am eingehendsten beschäftigt haben, sind Rubner[2]) und seine Mitarbeiter, ferner v. Willebrand[3]), Schwenkenbecher,[4]) Loewy und Wechselmann[5]) und Loewy[6]) zu nennen. Am weitesten auseinander gehen die Auffassungen von Loewy und Wechselmann und Schwenkenbecher.

---

1) Eine kurze historische Zusammenstellung der verschiedenen Meinungen findet sich bei Loewy u. W. Wechselmann, Virchow's Arch. Bd. 206, 1911. Eingehende Lit. s. bei Schwenkenbecher in Krehl-Marchand, Handbuch der allg. Pathol. Bd. 2, II: Die pathol. Störungen der Hautsekretion.

2) Rubner, Arch. f. Hyg.: Bd. XI u. Bd. XXIX.

3) v. Willebrand, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. XIII, 1902.

4) Schwenkenbecher, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79, 1904 und XXV. Kongr. f. inn. Med. 1908.

5) A. Loewy u. W. Wechselmann, a. a. O.

6) A. Loewy, Biochem. Zeitschr. 67. Bd., 1914.

Während die beiden ersten Forscher die unmerkliche Hautwasserabgabe in der Hauptsache als einen Verdunstungsvorgang durch die Hornschicht der gesamten Haut ansehen, der vor allem von dem Zustande der Haut mit ihrer jeweiligen Gefäßweite bestimmt werde, bezeichnet sie Schwenkenbecher vornehmlich als eine insensible Schweißsekretion. v. Willebrand nimmt einen Kompromißstandpunkt ein. Wenn er auch der Meinung ist, daß der größte Teil des Hautwassers durch Diffusion den Körper verläßt, so spricht er den Schweißdrüsen hierbei doch nicht jede Mitwirkung ab. Rubner hat in seinen grundlegenden, hierher gehörigen Arbeiten nachgewiesen, daß die Hautwasserabgabe von einer Reihe komplizierter und sich gegenseitig beeinflussender Faktoren abhängig ist und er betrachtet die Wasserabgabe durch die Haut als eine physiologische Funktion des Organismus, bei der die rein physikalischen Momente keineswegs in erster Linie in Betracht kommen.

Es ist nicht unsere Absicht, schon jetzt in eine Diskussion über die vorliegenden Anschauungen einzutreten, sondern wir haben uns zunächst lediglich die Aufgabe gestellt, die eine oder andere Frage von neuem experimentell zu prüfen. Erst nach Abschluß dieser Untersuchungen sollen die erwähnten Auffassungen, so weit das möglich ist, kritisch besprochen werden.

Zunächst haben wir von neuem festzustellen versucht, ob und inwieweit die relative Feuchtigkeit der Außenluft einen Einfluß auf die unmerkliche Hautwasserabgabe ausübt. Schon eine ganze Reihe älterer Autoren hat sich mit dem Studium dieser Frage beschäftigt. Die Mehrzahl von ihnen kam zu dem Schluß, daß der Feuchtigkeitsgehalt der Atmosphäre ein ausschlaggebender Faktor für die insensible Hautwasserabgabe sei, insofern als bei hoher relativer Feuchtigkeit weniger und bei trockener Luft mehr Wasser ausgeschieden würde. In diesem gegenseitigen Abhängigkeitsverhältnis erblickte man einen besonders strikten Beweis für die Anschauung, daß es sich bei der unmerklichen Wasserabgabe durch die Haut um einen rein passiven physikalischen Verdunstungsvorgang handele.

Von den neueren Forschern, die diesem Problem experimentell nachgingen, sind v. Willebrand,[1]) Wolpert,[2]) Rubner und

1) v. Willebrand, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 13, 1902.
2) Wolpert, Arch. f. Hyg. Bd. 33, S. 206.

v. Lewaschew[1]) und Nuttall[2]) zu nennen. v. Willebrand stellte fest, daß mit steigender relativer Feuchtigkeit die Hautwasserabgabe abnimmt. Die von ihm gewählten Schwankungen der relativen Feuchtigkeit betragen jedoch nur 15 % (von 40—51 %), eine Differenz, die nach der Anschauung der meisten Untersucher nicht imstande ist, einen nennenswerten Einfluß auf die Hautwasserabgabe auszuüben, so daß diesen Versuchen eine besondere Beweiskraft nicht eingeräumt werden kann.

Wolpert, ferner Rubner und v. Lewaschew wiesen in zahlreichen Experimenten nach, daß die gesamte unmerkliche Wasserabgabe (Lunge und Haut) umgekehrt proportional geht dem jeweiligen Feuchtigkeitsgehalt der Außenluft. Rubner und v. Lewaschew berechneten aus ihren für das gesamte Wasser gewonnen Zahlen, die Werte für die von der Haut abgegebenen Wassermengen und kamen auf diese Weise zu dem Ergebnis, daß für das Hautwasser allein dasselbe Abhängigkeitsverhältnis besteht, wie für das durch Lunge und Haut ausgetretene Wasser. Ob dieses Verfahren ohne weiteres zulässig ist, wage ich nicht mit Sicherheit zu entscheiden. Im Gegensatz hierzu konnte Nuttall, ebenfalls im Rubner'schen Laboratorium, zeigen, daß bei Temperaturen von 28,8—29,7 ° C die bloße Wasserausscheidung durch die Haut nicht den von Rubner und v. Lewaschew aufgestellten Gesetzen folgt. Nuttall glaubte keinen wesentlichen Einfluß der relativen Feuchtigkeit auf die Hautwasserabgabe annehmen zu dürfen. Auf diese Arbeit werden wir später noch einmal zurückkommen. Denselben Standpunkt nahm Schwenkenbecher[3]) in dieser Frage ein. Er hat aber in seiner entsprechenden Arbeit schon damals betont, daß der Einfluß der relativen Feuchtigkeit auf die Hautwasserabgabe, wegen der widersprechenden Meinungen, einer nochmaligen Prüfung bedürfe. Dieser Aufgabe habe ich mich unterzogen.

Methodik: Die Versuche wurden mit dem Schwenkenbecher'schen Kasten[4]) ausgeführt, der andernorts eingehend beschrieben ist. Das Prinzip des Apparates besteht darin, daß die Wasserabgabe der Gesamtoberfläche des menschlichen Körpers unter Ausschluß des Kopfes bestimmt wird. Die Versuchsperson ruht in halb liegender Stellung auf einer porösen Hängematte und trägt um den Hals zur Erzielung eines luftdichten Ab-

1) Rubner u. v. Lewaschew, Arch. f. Hyg. Bd. 29, S. 1.
2) Nuttall, Arch. f. Hyg. Bd. 23, S. 184.
3) Schwenkenbecher, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79, S. 39.
4) Ders., Ebenda S. 56.

schlusses einen gut anliegenden Gummikragen. Die ausgeschiedenen Wassermengen werden mit der Hygrometermethode ermittelt. Zu diesem Zwecke sind in dem Ein- und Ausstrom der den Kasten passierenden Luft je 2 Koppe'sche Haarhygrometer aufgestellt. Mit ihrer Hilfe konnten dann unter Benutzung der Wolpert'schen Tabelle [1]) die absoluten Werte für die Hautwasserabgabe errechnet werden. Die in den Versuchskasten eingeleitete Luft wurde unmittelbar aus dem Zimmer entnommen und nicht etwa kurz vor Eintritt in den Kasten relativ wasserarm oder wasserreich gemacht. Ihr Volumen wird mit einer großen Elster'schen Gasuhr bestimmt. In dem Versuchsraum war durch Zentralheizung und durch besonders geschützte Lage bei geringem Feuchtigkeitsgehalt der Atmosphäre der Wassergehalt der Zimmerluft verhältnismäßig niedrig. Aus den Tabellen geht die jeweilige relative Feuchtigkeit, die während des Versuchs in den Zimmer resp. im Kasten herrschte, ohne weiteres hervor. Es muß jedoch bemerkt werden, daß die angegebenen Prozentzahlen der relativen Feuchtigkeit der Durchschnittsfeuchtigkeit im Kasten entsprechen, d. h. daß das Mittel aus den Ein- und Ausstromhygrometerzahlen genommen wurde.

Es waren zwei Gründe, die uns veranlaßt haben, keine niedrigeren Feuchtigkeitsgrade für unsere Experimente zu wählen. Zunächst waren es rein technische Gesichtspunkte, hauptsächlich aber lag uns daran, die bei unseren klimatologischen Verhältnissen herrschende untere Grenze des Wassergehalts der Luft nicht wesentlich zu überschreiten. Eine hohe relative Feuchtigkeit wurde dadurch erreicht, daß wir rings herum an den Wänden des Zimmers Bettücher aufhängten, die am Abend vor jedem Versuch mit Wasser bespritzt wurden. Der Wassergehalt der Luft wurde am Vorabend des Versuchstages bis auf nicht ganz 100 % gebracht. Im Laufe der Nacht ging die prozentuale Feuchtigkeit bis auf den Wert zurück, der in den Tabellen verzeichnet ist. Es erwies sich als unzweckmäßig, höhere Grade von Luftfeuchtigkeit zu erzeugen, da die Gefahr der Kondensation des Wassers an den Wänden des Kastens und des Behältnisses des Ausstromhygrometers bestand. Auch mußte verhütet werden, daß die Hygrometer Werte von über 85 % anzeigten, denn die Genauigkeit der Ablesung ist von dieser Grenze an stark in Frage gestellt. Anfangs waren wir gezwungen, als wir diese Gesichtspunkte noch nicht genügend zu berücksichtigen gelernt hatten, eine Reihe von Experimenten als unbrauchbar auszuschalten.

Die Temperatur des Versuchszimmers konnte von einem Tag zum andern nicht völlig konstant gehalten werden, weil sie durch die Beheizung der Nebenräume zum Teil mit beeinflußt wurde, ferner weil durch die künstliche Wasseranreicherung der Luft die Temperatur, infolge mehr oder weniger starker Verdunstung zu besonderen Schwankungen veranlaßt wurde. Eine absolute Gleichmäßigkeit der Zimmerwärme zu erreichen, lag auch nicht in unserer Absicht, da wir uns von vornherein vorgenommen hatten, die Durchschnittswerte von längeren Versuchsreihen miteinander zu vergleichen. Wie aus den Tabellen ersichtlich, ist es uns für den Durchschnitt gelungen bei einer ungefähr

1) A. u. H. Wolpert, Die Luft und die Methoden der Hygrometrie.

gleich hohen Temperatur zu arbeiten. In Tabelle 1 liegt die Durchschnittstemperatur bei hoher relativer Feuchtigkeit um 0,5° C höher als die bei niederer Luftfeuchtigkeit. Wenn diesem Unterschied auch keine zu große Bedeutung beigemessen werden kann, so soll er doch nicht ganz unerwähnt bleiben. Vielleicht ist es diesem Umstand zuzuschreiben, daß gerade bei diesem Versuch, der prozentuale Zuwachs der Hautwasserabgabe, wie später gezeigt wird, besonders groß ausgefallen ist. Während des Einzelversuches betrugen die Temperaturschwankungen des Zimmers bis $^1/_2{}^0$ C. Für die Zeit des eigentlichen Experimentes war also eine genügende Gleichmäßigkeit der Luftwärme gegeben.

Es wurde gerade die Durchschnittstemperatur von 25° C gewählt, weil sich die Versuchspersonen hierbei am wohlsten fühlten. Jedes Unbehagen, vor allem durch zu niedrige Temperatur, muß vermieden werden, weil besonders hierdurch gar nicht selten größere Schwankungen in der Hautwasserabgabe hervorgerufen werden.

Die Untersuchungen wurden ausnahmslos morgens zwischen 7 und 10 Uhr ausgeführt. Die Personen betraten $^1/_4$ Stunde vor Beginn den Raum, um sich zunächst dem Milieu anzupassen. Sie waren sämtlich nüchtern und hielten während der Versuchsperiode dauernd Bettruhe ein. Der eigentliche Versuch dauerte $1\,^1/_2$ Stunden. Die Ergebnisse wurden auf 1 Stunde berechnet. Die Vorventilation erstreckte sich über 20 Minuten. Bei allen Versuchen betrug die Ventilationsgröße im Durchschnitt ziemlich genau 6 cbm pro Stunde. Es kamen vereinzelt Schwankungen vor, die zwischen 5,7 und 6,1 cbm lagen.

Die Ergebnisse unserer Untersuchungen gehen ziemlich eindeutig aus den 3 mitgeteilten Tabellen hervor. Die Einzelversuche sind schon wegen der nicht völlig gleich hohen Temperatur nicht ohne weiteres miteinander vergleichbar, auch ist bekannt, daß bei ein und derselben Person die Wasserabgabe durch die Haut an verschiedenen Tagen bei derselben Temperaturhöhe different gefunden werden kann. Vor allen Dingen spielt dabei das körperliche und psychische Befinden eine bedeutende Rolle, eine Erfahrung, auf die schon Schwenkenbecher in seinen Arbeiten mehrfach hingewiesen hat und die hier noch einmal ausdrücklich betont werden soll. Aus diesen Gründen haben wir Durchschnittswerte zueinander in Parallele gesetzt. In allen Fällen kommt zum Ausdruck, daß bei hoher relativer Feuchtigkeit, die unmerkliche Wasserabgabe durch die Haut vermehrt ist. Die Differenzen der in den Tabellen mitgeteilten absoluten Werte betragen etwa 5 g pro Stunde. Bei 2 weiteren Individuen — die Protokolle sind zwecks Raumersparnis nicht aufgeführt — ergaben sich Unterschiede von 2,5 und 8 g. Auf den ersten Blick mögen diese Zahlen ziemlich klein erscheinen, bei der prozentualen Berechnung jedoch erweisen sie sich als teils recht bedeutend, und zwar erhält man fortlaufend

die Prozentzahlen von 32,9, 25, 22,6, 14,3 und 24. Es handelt sich also um Schwankungen, die sich zwischen 14 und 33 % bewegen. Da die zu den Experimenten verwandten Personen in jeder Beziehung körperlich voneinander verschieden waren, ist es nicht verwunderlich, wenn die prozentuale Steigerung der unmerklichen Wasserabgabe bei hoher relativer Feuchtigkeit bei den einzelnen Individuen ungleich ausgefallen ist.

Tabelle 1.

Maria K., 32 J. alt, 58,3 kg. Leichte multiple Sklerose. Nüchtern, Hemd.

Durchschnittliche Kastentemp. C	Durchschnittliche relative Feuchtigkeit im Kasten in %	Hautwasser pro Stunde in g	Durchschnittliche Kastentemp. C	Durchschnittliche relative Feuchtigkeit im Kasten in %	Hautwasser pro Stunde in g
24,8	27	14	25.0	71	23
25,5	31	14	26,0	66	22
25.7	28	20	26,1	58	22
25,3	31	14	25,2	71	17
23.6	23	16	24,5	62	22
23,5	25	15	24,7	74	18
Gesamtdurchschnitt der Temp.	Gesamtdurchschnitt der relativen Feuchtigkeit in %	Gesamtdurchschnitt des Hautwassers pro Stunde	Gesamtdurchschnitt der Temp.	Gesamtdurchschnitt der relativen Feuchtigkeit in %	Gesamtdurchschnitt des Hautwassers pro Stunde
24,7	27,5	15,5	25,2	67	20,6

Tabelle 2.

Johann K., 22 J. alt, 48 kg. Abgelaufene Bronchitis. Nüchtern, Hemd.

Durchschnittliche Kastentemp. C	Durchschnittliche relative Feuchtigkeit im Kasten in %	Hautwasser pro Stunde in g	Durchschnittliche Kastentemp. C	Durchschnittliche relative Feuchtigkeit im Kasten in %	Hautwasser pro Stunde in g
26,6	35	30	25,4	69	29
27,0	33	19	25.5	69	15
25,4	36	20	26,3	67	15
24,1	27	14	26.5	66	23
25,5	29	18	25,1	72	22
			24,8	67	19
			26,0	66	21
Gesamtdurchschnitt der Temp.	Gesamtdurchschnitt der relativen Feuchtigkeit in %	Gesamtdurchschnitt des Hautwassers pro Stunde	Gesamtdurchschnitt der Temp.	Gesamtdurchschnitt der relativen Feuchtigkeit in %	Gesamtdurchschnitt des Hautwassers pro Stunde
25,7	32	20	25,7	68	25

Tabelle 3.

Maria L., 19 J. alt, 48 kg. Gesund. Nüchtern, Hemd.

Durchschnittliche Kastentemp. C	Durchschnittliche relative Feuchtigkeit im Kasten in %	Hautwasser pro Stunde in g	Durchschnittliche Kastentemp. C	Durchschnittliche relative Feuchtigkeit im Kasten in %	Hautwasser pro Stunde in g
23,4	37	18	24,0	71	24
25,5	38	20	25,3	66	25
28,0	40	26	28,2	77	32
26,0	41	21	25,9	51	26
24,3	37	23	24,5	81	26
Gesamtdurchschnitt der Temp.	Gesamtdurchschnitt der relativen Feuchtigkeit in %	Gesamtdurchschnitt des Hautwassers pro Stunde	Gesamtdurchschnitt der Temp.	Gesamtdurchschnitt der relativen Feuchtigkeit in %	Gesamtdurchschnitt des Hautwassers pro Stunde
25,4	38,6	21,6	25,6	69	26,5

Nach den mitgeteilten Versuchsergebnissen glaube ich zu der Annahme berechtigt zu sein, daß bei gleichbleibender Durchschnittstemperatur die Steigerung der relativen Feuchtigkeit um 30—40 %, wie sie bei unseren Versuchen stattgehabt hat, zu einer vermehrten Abgabe des unmerklichen Hautwassers führt. Die Resultate können jedoch zunächst nur für die in den Protokollen mitgeteilten Temperaturen Geltung haben, d. h. also für Wärmegrade, die etwa bei 25° C liegen. Auf diesen Punkt werden wir später nochmals eingehen.

Es erhebt sich nun die Frage: Wie sind diese Ergebnisse mit den bisherigen Untersuchungsresultaten über den Einfluß der relativen Feuchtigkeit im Einklang zu bringen? Experimente älterer Autoren, die zur Entscheidung dieses Problems nur an einzelnen Körperstellen angestellt oder ohne Ventilation ausgeführt wurden, fallen nicht in die Wagschale. Denn die dabei verwandten Methoden können nicht als gleichwertig mit unserer Apparatur betrachtet werden, auch gestatten Werte, die z. B. an einer Extremität gewonnen sind, noch keine Rückschlüsse auf das Verhalten des Gesamtkörpers. Auf diesen Punkt hat Loewy (a. a. O.) neuerdings wieder aufmerksam gemacht.

Anders steht es mit den Resultaten Nuttalls (a. a. O.), die mit einwandfreier Methodik erzielt worden sind. Er schließt aus seinen Tabellen, daß die relative Feuchtigkeit keinen wesentlichen Einfluß auf die unmerkliche Hautwasserabgabe habe. Tatsächlich

hat sich aber auch bei ihm, wie aus der Tabelle der Durchschnittswerte hervorgeht, und die ich hier wiedergebe, eine Steigerung des Hautwassers bei hoher relativer Feuchtigkeit herausgestellt.

Tabelle nach Nuttall.

Temp. im Durchschnitt	28,8	29,0	29,5	29,7
Relative Feuchtigkeit der Luft	12,6—19,7	21,8—33,6	37,9—55,5	60,4—63,7
Wasser in 24 Stunden	304,2	294,5	278,4	380,4
pro Stunde berechnet:	12,7	12,3	11,6	15,8 g

Berechnet man die pro Stunde abgegebene Menge Wasser (ich habe die Zahlen der Tabelle angefügt), so ist daraus ersichtlich, daß bei der höchsten relativen Feuchtigkeit auch der größte Wert für die Wassermenge zu finden ist und zwar ist die Vermehrung, wenn man die Prozentzahlen der relativen Feuchtigkeit in Betracht zieht, die denen bei unseren Versuchen in etwas entsprechen — also vom 2.—4. Stab der Tabelle an — von der von uns gefundenen nicht auffallend verschieden. Die Übereinstimmung wird noch deutlicher, wenn man den Zuwachs an Wasser prozentual bestimmt. Man findet dann eine Steigerung der Wasserabgabe von 28,4 %, eine Zahl, die sich gut in die von uns ermittelten Werte einreihen läßt. Die um 0,7 ° C differierende Temperatur dürfte kaum einen wesentlichen Einfluß auf die Wasserabgabe gehabt haben. Da Nuttall seine Versuche nur an einer Person anstellte, konnte er nicht ungezwungen zu einem anderen Schluß kommen, nämlich dem, daß die relative Feuchtigkeit keinen nennenswerten Einfluß auf die Hautwasserabgabe ausübe. Nachdem es uns gelungen ist, entsprechende Resultate an 5 weiteren Individuen zu gewinnen, glaube ich die Nuttall'schen Ergebnisse in dem oben entwickelten Sinne deuten zu müssen.

Nach den grundlegenden Rubner'schen [1]) Forschungen ist die Wasserdampfabgabe von einer Reihe von komplizierten sich gegenseitig beeinflussenden Faktoren abhängig. Beim hungernden behaarten Tier wird zunächst die Gesamtwasserdampfabgabe durch die relative Feuchtigkeit der Luft bestimmt und zwar besteht eine direkte Proportionalität zwischen „der relativen Trockenheit", wie Rubner sich ausdrückt, und der Wasserdampfausscheidung. Schon

1) Rubner, Arch. f. Hygiene Bd. XI: Die Beziehungen der atmosphärischen Feuchtigkeit zur Wasserdampfabgabe und Arch. f. Hygiene Bd. XI: Thermische Wirkungen der Luftfeuchtigkeit.

anders liegen die Verhältnisse bei einem reichlich gefütterten Tiere. Hier vermag zwar erhöhte Luftfeuchtigkeit auch die Wasserdampfabgabe einzuschränken, aber in einem weit geringerem Maße als bei einem nur mäßig genährten Organismus. Bei gleichen Schwankungen des Wasserdampfgehalts der Luft bewirkt verschiedene Ernährung eine durchaus differente Gesamtwasserabgabe.

Untersucht man nun die Wasserabgabe bei gleichbleibender relativer Feuchtigkeit, so zeigt sich, „daß der Körper in Abhängigkeit von der Umgebungstemperatur aktiv Wasser ausstößt". Aber auch hier spielt der Ernährungszustand eine wichtige Rolle. Bis zu der Grenze von 20° C hat er zwar keine Bedeutung, aber von da an sind die Schwankungen der Temperatur für die Größe der Wasserdampfabgabe ausschlaggebend. „Anscheinend geringfügige Zuwächse derselben wirken im hohen Grade beschleunigend auf die Wasserabgabe." Ernährungszustand, relative Feuchtigkeit und Temperatur stehen also in außerordentlich mannigfaltiger Verbindung. Unter Berücksichtigung dieser Faktoren kommt Rubner im Verlaufe seiner Untersuchungen am behaarten Tier zu dem Schluß, daß die Wasserdampfabgabe eine „rein physiologische Funktion des Organismus" darstellt. Die „rein physikalischen Momente" kommen keineswegs in erster Linie in Betracht. Der äußerst komplizierte Vorgang der Wasserdampfabgabe kann nach Ansicht Rubner's nur vom Standpunkte der Wärmeregulation aus verstanden werden. Unter diesem Gesichtspunkte sind die Wirkungen der relativen Feuchtigkeit auf die Wasserdampfabgabe zu betrachten. Der Zusammenhang zwischen wechselnder Luftfeuchtigkeit und Wasserdampfabgabe ist nur ein scheinbarer. Und zwar drückt hohe Luftfeuchtigkeit nicht direkt den Wasserverlust herunter, sondern indirekt, indem sie, in förderndem Sinne, antagonistisch auf die Abgabe der Wärme durch Leitung und Strahlung einwirkt. Steigt also die relative Feuchtigkeit, so wird zwar die Wärmeabgabe durch die Wasserverdunstung eingeschränkt, dafür tritt aber vikariierend eine Vermehrung der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung ein. Denn je feuchter die Luft ist, desto größer ist ihr Wärmeleitungsvermögen.

In unserem Falle sollte man zunächst erwarten, daß bei gleichbleibender Temperatur, wie sie bei unseren Versuchen im Durchschnitt vorhanden war, bei hoher relativer Feuchtigkeit, weil unter dieser Bedingung Leitung und Strahlung vermehrt ist, weniger Wasserdampf abgegeben wird, als bei geringerem Wassergehalt der Luft. Wie wir jedoch weiter unten sehen werden, trifft diese

Annahme nur für niedrige Temperaturen zu. Hier findet durch sehr feuchte Luft eine vermehrte Wärmeabgabe durch die verbesserte Leitung und Strahlung und dementsprechend eine Einschränkung der Hautwasserabgabe statt.

Nun ist die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung von dem Temperaturgefälle zwischen Haut und umgebender Luft abhängig. Bei hoher Luftfeuchtigkeit wird aber nach den Rubnerschen Feststellungen dieses Temperaturgefälle nach außen immer geringer eben wegen der vermehrten Leitung und Strahlung. Es findet eine größere Annäherung zwischen Körper und Umgebungstemperatur statt. Diese Verringerung des Temperaturgefälles bleibt bei niederen Wärmegraden ganz ohne Einfluß auf die Wärmeabgabe, sie macht sich erst bemerkbar bei höheren Temperaturen, weil sich hier Körper- und Umgebungstemperatur immer mehr nähern und das Temperaturgefälle unter diesen Bedingungen auch schon bei geringer relativer Feuchtigkeit verhältnismäßig niedrig wird. Diese Verminderung des Temperaturgefälles macht sich nach Rubner für den Mechanismus der Wärmeregulation schon von 20° C an geltend, insofern als von diesen Punkt an die Abgabe der Wärme durch Leitung und Strahlung immer deutlicher in den Hintergrund tritt, während diejenige durch Wasserverdunstung mehr und mehr die Oberhand gewinnt. Wird nun das an sich schon niedrige Temperaturgefälle bei höheren Temperaturen, durch großen Feuchtigkeitsgehalt der Luft, noch weiter verringert, so wird zur Aufrechterhaltung des Wärmegleichgewichts eine Steigerung der Hautwasserabgabe als Folge eintreten.

Diese bisher erörterten Rubner'schen Untersuchungsresultate haben jedoch nur für das behaarte Tier Geltung. Darauf hat Rubner besonders hingewiesen. Nach seinen Feststellungen verhält sich ein ungeschorenes Tier bei 20° C etwa so wie ein geschorenes bei 25° C. Für das geschorene Tier liegt demnach die Temperaturgrenze, bei der die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung gegenüber der durch Wasserverdunstung allmählich geringer wird bei 25° C. Da unsere Experimente an nur mit einem Hemd bekleideten Menschen ausgeführt wurden, haben wir Verhältnisse in Betracht zu ziehen, wie sie weder beim geschorenen noch ungeschorenen Tier in Betracht kommen. Sie dürften ziemlich in der Mitte liegen. Eine Einschränkung der Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung wird für den mit einem Hemd leicht bekleideten Menschen bei 25° C sicherlich schon nachweisbar sein. Diese Temperatur haben wir in unseren Versuchen durchschnittlich erreicht. Was wir oben

also für das behaarte Tier auseinandergesetzt haben, dürfte für unsere Versuchspersonen wohl von einer Temperatur von 25° C an gelten. Bei diesem Punkt tritt die Wärmeabgabe durch Wasserverdunstung mehr und mehr in den Vordergrund, während diejenige durch Leitung und Strahlung nicht mehr von ausschlaggebender Bedeutung ist. Wird nun durch hohe Luftfeuchtigkeit, wie schon gesagt, das Temperaturgefälle weiter erniedrigt, so wird unter Umständen das Wärmegleichgewicht durch Leitung und Strahlung nicht mehr aufrecht erhalten werden können und deshalb eine Steigerung der Wasserabgabe resultieren müssen. Das hat sich in unseren Versuchen gezeigt.

Ein weiterer Punkt mag für die Erklärung unserer Resultate noch in Erwägung zu ziehen sein. Bei hoher Luftfeuchtigkeit dürfte die Verdunstung des unmerklichen Hautwassers zunächst nicht so prompt erfolgen, wie bei niedriger relativer Feuchtigkeit. Da nun bei höheren Temperaturgraden die Wärmeabgabe durch Leitung und Strahlung nicht mehr völlig ausreicht, kommt es zu einer geringen Überwärmung des Organismus, die ihrerseits wieder zu einer vermehrten Wasserabgabe durch die Haut Veranlassung gibt.

Es muß jedoch betont werden, daß wegen der zahlreichen ineinandergreifenden Mechanismen bei der Wärmeregulation die mitgeteilten Ergebnisse nur für die von uns gewählten Bedingungen Geltung haben dürften. Daß die Verhältnisse bei Temperaturen über 25° C, noch bevor es zu sicht- und fühlbarem Schweißausbruch kommt, sich ähnlich verhalten, geht aus den mitgeteilten Versuchen Nuttal's hervor, der bei Temperaturen von 28,8—29,7° C gearbeitet hat. Wie die Ergebnisse bei Wärmegraden von 20—25° C sein werden, kann nicht mit Sicherheit ohne Experimente vorausgesagt werden. Wir haben bei diesen Temperaturgraden keine Untersuchungen angestellt, weil uns daran lag, die Personen unter Bedingungen zu beobachten, die kein körperliches Mißbehagen hervorrufen. Denn unter diesen Umständen hat man stets mit Komplikationen besonders psychisch-nervöser Art zu rechnen, die die Versuchsresultate stark beeinträchtigen können.

Aus unseren Versuchen geht deutlich hervor, daß unter den von uns gewählten Bedingungen die insensible Hautwasserabgabe nicht etwa ein einfacher Verdunstungsprozeß ist, sondern vielmehr einen komplizierten physiologischen Lebensvorgang des Organismus darstellt, denn sonst wäre es nicht erklärlich, wie bei hoher relativer Feuchtigkeit die unmerkliche Hautwasserabgabe stärker sein sollte als bei geringerem Wasserdampfgehalt der Luft. „Der Körper

stößt," um mit Rubner zu reden, „aktiv Wasser aus." Unsere Ergebnisse lassen sich vom Standpunkt der Wärmeregulation auf Grund der Rubner'schen Arbeiten verstehen.

Zusammenfassung.

Bei 5 Personen wurde nachgewiesen, daß bei Schwankungen der relativon Feuchtigkeit um 30—40 % und bei einer Durchschnittstemperatur von 25° C die unmerkliche Wasserabgabe durch die Haut bei hoher relativer Feuchtigkeit größer ist als bei niedrigem Feuchtigkeitsgehalt der Luft. Die unmerkliche Wasserabgabe muß unter den gestellten Versuchsbedingungen als eine physiologische Funktion des Organismus aufgefaßt werden, die im Dienste der Wärmeregulation steht.

Aus der III. medizin. Universitätsklinik in Budapest.
(Direktor: Prof. Baron Alexander von Korányi.)

Untersuchungen über die harnstoffbildende Tätigkeit der Leber bei Leberkranken.

Von

Dr. **Géza Heténvi.**

Unsere physiologischen Kenntnisse über die Rolle der Leber im Eiweißstoffwechsel sind bereits älterer Herkunft. Wir wissen, daß die wichtigste Funktion der Leber im Eiweißstoffwechsel die Ureasynthese ist. Die in der Nahrung eingeführten Eiweißkörper werden im Verdauungskanal durch die proteolytischen Fermente zu verschiedenen Aminosäuren zerlegt, welche dann zu den einfachsten Endprodukten: zu Kohlensäure, Ammoniak und Wasser verbrannt werden. Durch die Gefäße der Darmwand aufgenommen, langen diese Endprodukte mit der Vena portae in die Leber, wo sie gemäß der Formel

$$CO_2 + 2NH_3 = CO\begin{<}{}^{NH_2}_{NH_2}\end{>} + H_2O$$

zu Urea synthetisiert werden. Dasselbe, was das Eiweiß betrifft, bezieht sich auch auf andere N-haltige Verbindungen. So kommt es, daß 80—90 % des im Harn erhaltenen Stickstoffes in Form des Harnstoffes nachzuweisen ist.

Die Kenntnis dieser Prozesse verdanken wir jahrzehntelang fortgesetzten Arbeiten.

Es war nun an der Hand gelegen diese physiologischen Kenntnisse auf die menschliche Pathologie zu übertragen und den Verlauf der Ureasynthese bei den Lebererkrankungen einer genauen Untersuchung zu unterwerfen. An Versuchen solcher Art fehlte es auch nicht! Besonders der Erhöhung des $\frac{NH_3}{N}$-Quotienten wurde eine pathognomische Bedeutung zugemessen: sobald die Ureasynthese — infolge insufficienter Leberfunktion — nachgelassen hat, muß dasjenige Ammoniak, das der

Verarbeitung entgangen, im Harn erscheinen, woraus eine Erhöhung dieses Quotienten resultiert. In der Tat finden wir diesen Quotienten bei Lebererkrankungen häufig erhöht; ihr diagnostischer Wert ist trotzdem verschwindend klein: einerseits weil wir bis nun auch bei schwerster Hepatargie nicht imstande waren eine direkte Abnahme der Harnurea nachzuweisen, andererseits weil es sich herausstellte, daß die Erhöhung des Ammoniaks eine andere Ursache hat und zwar in einer die Leberkrankheiten begleitenden Acidose; besonders die Fleischmilchsäure wird im Organismus Leberkranker in höherem Maße produziert.

Der Gedankengang der hier mitgeteilten Untersuchungen war folgender: Wenn die Abnahme der Ureasynthese bei Leberkranken aus einer Verminderung der Harnurea nicht nachzuweisen ist, so hat das seinen Grund darin, daß die unversehrten Parenchympartien die Funktion der untergegangenen Zellen vikariierend übernehmen und so die Synthese der Eiweißstoffwechselsendprodukte durch verstärkte Arbeit ermöglichen. (Es ist ohne Zweifel, daß die Ureasynthese ein absolut lebenswichtiger Vorgang ist. Vielleicht weil sie vor einer Alkalose den Körper beschützt. Nach Fischler ist Harnstoff = entgiftetes Ammoniak.) Nun konnte man sich nach anderen Organen entnommenen Analogien vorstellen, daß die an Zahl verminderten Zellen dem normalen Bedürfnisse entsprechen können, eine eventuelle Belastung jedoch eine Mangelhaftigkeit der Funktion an den Tag legen kann. Die Bausteine des Harnstoffes müssen daher in großer Quantität und zu gleicher Zeit in den Körper eingeführt werden, damit wir die latente Insufficienz der Leber temporär zu einer manifesten umwandeln. In der Literatur fand ich nur an einer Stelle ähnliche Versuche. Weintraud untersuchte in 4 Fällen von Cirrhose den Ammoniakgehalt des Urins nach Einführung von zitronensaurem Ammoniak und fand, daß es gerade so zu Harnstoff wurde, wie bei Gesunden. In einem einzigen Falle erschien ein Teil des eingeführten Ammoniaks — 1 Tag ante exitum — im Harn. Seine Methodik war aber keine entsprechende: diese ist aber von einer enormen Wichtigkeit, weshalb ich — vor Mitteilung meiner Ergebnisse — die von mir benützte Methodik besprechen will.

Die Methodik hatte drei Schwierigkeiten zu bekämpfen:

1. Die Wahl des einzuführenden Ammonsalzes, die Art seiner Einführung und die Notwendigkeit es in eine zur Einführung geeignete Form zu bringen.

2. Erreichen einer zur Beurteilung der Ergebnisse notwendigen ständigen Harnstoffausscheidung.

3. Exakte Methoden der quantitativen Urea- und Ammoniakbestimmung.

Ad 1. Das Ammoniak kann nur in Form seiner Salze in den Körper eingeführt werden. In der Beziehung aber, wie sie sich im Organismus zu Harnstoff umwandeln, besteht zwischen organischen und anorganischen Ammonsalzen ein bedeutender Unterschied. Derselbe Unterschied ist zwischen der Toxizität der genannten Verbindungen aufzufinden und zwar derart, daß die anorganischen Salze (Chlorid, Phosphat, Sulfat) nach ihrer Einführung teilweise unverändert als Ammoniak ausgeschieden werden und dieselben auch eine größere Toxizität aufweisen, wogegen die organischen Ammonsalze (Formiat, Acetat, Citrat, Laktat usw.) im Körper quantitativ in Urea übergehen und auch ihre Toxizität viel geringer ist. Für den Unterschied in der Umgestaltung ist vielleicht als Grund anzunehmen, daß nach Einführung anorganischer Salze das freiwerdende Säureradikal auf die Umwandlung weiterer Ammoniakmoleküle zu Urea hemmend einwirkt. Auch die Toxizität von Ammonium carbonicum ist jedoch eine bedeutende.

Zu meinen Untersuchungen wählte ich das zitronensaure Ammoniak, welches ich selbst in der Weise herstellte, daß ich zu Ammonium carbonicum so lange kristallisierte Zitronensäure gab, bis die Reaktion der Lösung schwach sauer wurde. Die Konzentration der Lösung schwankte zwischen 1—2 %, die eingeführte Dosis zwischen 4—8 g und blieb nur in einem einzigen Falle unter dieser Grenze.

Als Einführungsart wählte ich die Einfuhr per os, einerseits damit das Ammoniak sofort zur Leber gelange (was bei einer intravenösen Injektion unter ungünstigeren Verhältnissen geschähe), andererseits weil ich so genau dosieren konnte (bei rektaler Einfuhr ist die Menge des resorbierten Ammoniaks einfach unberechenbar).

Um die sehr unangenehm schmeckende Lösung zur Eingabe geeignet zu machen, mußte sie zuerst präpariert werden. Dies geschah durch Zugabe von Menthol und Saccharin. Zur Vermeidung subjektiver Unannehmlichkeiten gab ich die Lösung nie auf nüchternen Magen.

Ad 2. Die Erreichung einer ständigen Ureaausscheidung ist Grundbedingung der Versuche. Ohne sie kann ja das Ergebnis der alimentären Belastung nicht beurteilt werden. Wir können auf zwei verschiedene Weisen eine ständige Harnstoffausscheidung erreichen: a) durch Hungern. Hauptsächlich Durchblutungsversuche empfehlen uns diese Methode. Die genannten Versuche zeigten nämlich, daß die im Zustande der Verdauung befindliche Leber auch dann zu einer Ureaanhäufung in der durchleiteten Flüssigkeit führt, wenn dieselbe kein Ammoniak enthielt. Dieser Umstand ist uns erklärlich, da wir wissen, daß in der Leber eine gewisse Menge von präformiertem Harnstoff aufgestapelt ist. Diese aber verschwindet nach einer gewissen Zeit (ungefähr nach 3 Tagen) Hungerns und dann entspricht die Konzentration der abfließenden Flüssigkeit an Harnstoff genau dem der zufließenden Flüssigkeit zugesetztem Ammoniak. Doch können die Ergebnisse, die an überlebenden Organen gewonnen werden, nicht ohne weiteres auf den Gesamtorganismus, wo die Korrelation der verschiedenen Organe geänderte Verhältnisse schaffen kann, übertragen werden. Außerdem können Kranke aus diagnostischen Gründen nicht Tage lang gehungert lassen werden. Es

ist auch fraglich, ob der Hunger selbst die Funktion der Leber nicht irgendwie beeinflußt.

b) Ständige Harnstoffausscheidung kann einfach in der Weise erreicht werden, daß man die Kranken bei einer ständigen Diät hält und sie so in N-Gleichgewicht bringt.

Ich habe zu meinen Untersuchungen die letztere Methode gewählt, in der Zusammenstellung der Diät jedoch auch die sub a) Erwähnten in Betracht gezogen. Ich gab daher den Kranken eine quantitativ unzureichende Kost und habe besonders die Eiweißmenge beschränkt. Letzteres ist aus dem Grunde vorteilhaft, weil man so mit relativ kleinen Mengen von Ammoniak einen starken Anstieg im Urin hervorrufen kann. Die Kranken waren an dieser Diät, bis sich das Urea-Gleichgewicht einstellte, wozu man durchschnittlich 4—6 Tage benötigte. Dann erhielten sie die Ammoniumcitricum-Lösung, wonach die Ausscheidung bei derselben Diät noch weitere 3 Tage untersucht wurde.

Ad 3. Während der Dauer der Untersuchungen bestimmte ich täglich den Gehalt des Harnes an Urea und Ammoniak. Die älteren Harnstoffbestimmungsmethoden sind teils sehr umständlich, teils unverläßlich. Vorzügliche Resultate ergab mir die von Hahn angegebene Urease-Methode, welche — so einfach und geistreich sie ist — so exakte Ergebnisse sie liefert. Um ihre Exaktheit noch zu steigern wendete ich sie in der Form an, wie sie Hahn zur Bestimmung des Ureagehaltes des Blutes empfahl (jodometrisches Titrieren). Bezüglich der Details der Methode weise ich auf die Originalbeschreibung. — Zur Bestimmung des Ammoniaks benutzte ich zuerst die Krüger-Reich-Schittenhelm'sche Methode. Später ging ich aber zu Malfatti's Verfahren über, welches — in bezug vergleichender Bewertung — der erstgenannten umständlicheren Methode gleichkommt. Die Bestimmungen geschahen in den 24 stündlichen Urinen. Alkalisch wurde der Urin nie — was einen Ammoniakverlust verursachen können hätte.

Nur die Beobachtung der hier beschriebenen Umstände kann die Verläßlichkeit der Ergebnisse verbürgen. Aus diesem Grunde befaßte ich mich so ausführlich mit der Methodik.

Was nun die Ergebnisse meiner Untersuchungen betrifft, fasse ich dieselben in den folgenden Tabellen zusammen. In die erste habe ich die Fälle von Lebergesunden, in die zweite diejenige von Leberkranken aufgenommen. Um einen Vergleich mit den gebräuchlicheren Untersuchungsmethoden zu haben, habe ich in jedem Falle die Untersuchung auf alimentäre Lävulosurie und auf Urobilinogenurie ausgeführt (s. Tab. I).

Wie aus der Tabelle ersichtlich, haben sämtliche Kranken, unter denen kein einziger Zeichen einer Lebererkrankung aufwies, das eingeführte Ammoniak binnen 24 Stunden quantitativ zu Urea synthetisiert

Diese Ergebnisse entsprechen also durchaus demjenigen, die in der Einleitung erwähnt wurden.

Tabelle Nr. I.

Fall Nr.	Diagnose	Ammonakeinfuhr als $\hat{U}$ gerechnet	Erhöhung der Ureaausscheidung am 1. Tage	am 2. Tage	am 3. Tage	Alimentäre Lävulosurie	Urobilinogenurie
1	Ulcus ventriculi	5,29 g	5,56	0,35	— 1,02	—	—
2	Diabetes mellitus	6,04 g	6,60	— 0,60	0,42	0	—
3	„	6,20 g	6,92	— 0,10	0,66	0	—
4	Ptosis ventriculi	6,36 g	6,21	0,60	0,03	—	—
5	Diabetes mellitus	5,18 g	5,04	0,35	0,47	0	—
6	Polyarthritis chron.	6,09 g	6,16	— 0,04	0,23	—	—

Tabelle Nr. II.

Fall Nr.	Diagnose	Ammonakeinfuhr als $\hat{U}$ gerechnet	Erhöhung der Ureaausscheidung am 1. Tage	am 2. Tage	am 3. Tage	Alimentäre Lävulosurie	Urobilinogenurie
7	Cholelithiasis. Ikterus	8,26 g	10,92	0,40	— 0,78	+	+
8	Alkoholismus chronicus	4,48 g	3,92	2,02	— 0,72	+	+
9	Lues hepatis	6,34 g	5,08	1,72	— 1,04	+	+
10	Alkoholismus chronicus	7,14 g	3,69	1,80	0,70	—	+
11	Ikterus catarrhalis	2,38 g	1,05	1,45	0,07	+	+
12	Insufficientia aortae. Ikterus catarrhalis	4,20 g	1,66	2,48	0,94	+	+
13	Cirrhosis atrophica	5,66 g	4,82	0 02	0,92	+	+
14	Cholelithiasis. Ikterus	6,30 g	6,62	— 0,92	0,19	+	+
15	Cirrhosis atrophica	4,70 g	3,88	0,22	0,40	+	+
16	„	4,96 g	2,70	1,38	1,00	+	+

In zwei weiteren Fällen gelang es mir auch nach 8 Tagen nicht eine ständige Ureaausscheidung zu erreichen. Ob dies eine pathologische Bedeutung hat, kann ich nicht entscheiden. Am wahrscheinlichsten ist es aber, daß die Kranken die vorgeschriebene Kost trotz sorgsamster Überwachung nicht eingehalten haben.

Bezüglich der Ammoniakausscheidung muß bemerkt werden, daß dieselbe nicht im entferntesten so regelmäßig ist, wie die des Harnstoffes. Eine Erhöhung des Ammoniakwertes am Tage der Ammoniakeinfuhr, welche außer den Grenzen der in der Vorperiode erhaltenen Werte fiele, war nur in einem einzigen Falle (Nr. 9) nachzuweisen.

Die Ergebnisse der II. Tabelle sind solcher Art, daß sie gar

keinen Zweifel über ihr systematisches Vorkommen aufkommen lassen. Wir sehen, daß — außer den Fällen Nr. 7 und Nr. 14 — kein einziger Fall den bei Lebergesunden gefundenen Typus zeigt. Obzwar die Ammoniakausfuhr in keinem Falle erheblich anstieg, blieb die Ureaausscheidung am Tage der Einfuhr hinter der erwarteten Steigerung zurück. Den fehlenden Teil finden wir dann im Harn des 2. oder auch des 3. Tages. Interessant ist es, daß die genannten zwei Ausnahmefälle bei Gallensteinkrankheit auftretende Gelbsucht betrafen, wogegen eine Verzögerung der Ureaausscheidung bei Cirrhosis atrophica, Lues hepatis und Ikterus catarrhalis nachzuweisen war. Die Resultate dieser Untersuchungen treffen vollkommen mit der heutigen Auffassung zusammen, wonach die sog. katarrhalische Gelbsucht mit einem mehr-weniger schweren Schaden des Leberparenchyms einhergeht, während die Funktion der Leber bei dem einfachen mechanischen Stauungsikterus kaum beeinträchtigt wird. Von den gebräuchlichen funktionellen Untersuchungsmethoden gibt besonders die alimentäre Galaktosurie (Bauer) ähnliche Ergebnisse, wogegen die alimentäre Lävulosurie durch ihr häufiges Vorkommen zu einer Unterscheidung zwischen einzelnen Lebererkrankungen nicht geeignet ist. Aus äußeren Gründen unterblieb in meinen Fällen die Untersuchung auf alimentäre Galaktosurie.

Wie wir also gesehen haben, wird bei Erkrankungen der Leber auch ihre Funktion im Eiweißstoffwechsel gestört. Diese Störung erreicht gewöhnlich nicht solche Grade, daß sie sich klinisch manifestiere, und kann nur durch pünktliche Analysen bewiesen werden. Daß Weintraud ähnliche Störung nicht nachweisen konnte, hat seinen Grund in erster Reihe darin, daß er nach der Einfuhr nur das Harnammoniak bestimmte. Dies konnte er natürlich — auch nach meinen Untersuchungen — nicht erhöht finden.

Die praktische Bedeutung dieser Untersuchungen bezieht sich vielleicht auf die Diät der Leberkranken. Es ist ein alter Gebrauch, welcher bisher nur auf Empirie fußte, daß man Leberkranken nur wenig Eiweiß in der Nahrung erlaubte. Meine Untersuchungen scheinen dieser Tradition eine gewisse Grundlage zu schaffen. Doch nur mit einer gewissen Einschränkung! Wir sahen, daß der Leberkranke einer einmaligen Belastung — wenn auch mit einer Verzögerung — nachkommen kann. Ob er sich auch bei ständiger Belastung ähnlich verhält, kann aus diesen Untersuchungen natürlich nicht ersehen werden. Prophylaktisch werden wir die Diät der Kranken jedenfalls so zusammenstellen, daß sie

einer Eiweißüberfütterung nicht ausgesetzt werden. In das andere Extrem zu verfallen und das Eiweiß übertrieben restringieren zu wollen, wäre natürlich gerade so verfehlt, als die Erhöhung der Eiweißzufuhr.

Zusammenfassung.

1. Durch genaue Analysen gelingt es in pathologischen Zuständen der Leber die Störung ihrer harnstoffbildenden Tätigkeit nachzuweisen.

2. Diese Störung besteht darin, daß die Synthese eingeführter Ammonsalze zu Urea nicht so rasch, wie bei Lebergesunden, vor sich geht. Statt ungefähr 24 Stunden nimmt sie 48—72 Stunden in Anspruch.

3. Diese Funktionsstörung war bei der atrophischen Cirrhose, bei luetischer Hepatitis und beim Ikterus catarrhalis eine ausgesprochene, wogegen der einfache mechanische Stauungsikterus mit keiner Funktionsabnahme einhergeht.

4. Aus diesem Grunde ist es ratsam, in der Diät der Leberkranken jedwede Eiweißbelastung zu vermeiden, doch ist eine übertriebene Eiweißreduktion im Sinne obiger Untersuchungen im gleichen Maße unnötig.

Aus der medizin. Klinik der königl. ungar. Elisabeth-Universität in Pozsony.[1])

Über die Entstehung des Cheyne-Stokes'schen Atmens.

Von

Prof. Dr. **Franz Herzog.**

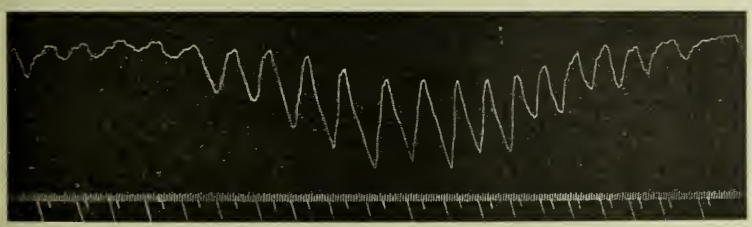
(Mit 1 Kurve.)

Die Verschiedenheit der zur Erklärung der Cheyne-Stokes'schen Atmung aufgestellten Hypothesen beweist, daß das Entstehen dieses Phänomens noch immer ungeklärt ist. Diese Hypothesen (von Traube, Filehne, Luciani, Rosenbach u. a.) sind allgemein bekannt und es würde zu viel Raum beanspruchen sich mit denselben eingehend zu beschäftigen. Ich beschränke mich darauf, zu erwähnen, daß die eine Gruppe dieser Hypothesen die Periodizität der Atmung dadurch zu erklären versucht, daß während des Cheyne-Stokes'schen Atmens die Reize des Atmungszentrums periodisch schwanken und daß infolge von O-Mangel die Reizbarkeit des Atmungszentrums herabgesetzt ist, und daß dem gegenüber andere Hypothesen als Ursache des Cheyne-Stokes'schen Atmens eine periodisch eintretende abnorme Ermüdbarkeit oder Abnahme der Reizbarkeit des Atmungszentrums annehmen. Die ersteren Hypothesen können nicht befriedigend erklären, durch was das Eintreten der Periodizität ausgelöst wird, denn das periodische Schwanken in den Reizen des Atmungszentrums ist eben eine Folge und nicht die Ursache der Periodizität, letztere kann also keineswegs dadurch hervorgerufen, sondern höchstens aufrecht erhalten werden, und es muß daher zur Erklärung der ersten Atmungspause, der damit beginnenden ersten Periode eine ziemlich plötzliche Abnahme der Reizbarkeit des Atmungszentrums angenommen werden, was nicht sehr wahrscheinlich ist. Die zweite

1) Die medizinische Fakultät der Universität wurde im Herbst 1919 durch die Tschechen geschlossen, das Personal entlassen.

Erklärung ist darum nicht befriedigend, weil sie nicht bewiesen werden kann und weil ihr manche Beobachtung widerspricht, denn es kommt nicht selten vor, daß der Patient auch in der Pause zu atmen vermag und somit kann die Pause keinesfalls durch die Ermüdung oder die verminderte Erregbarkeit des Atmungszentrums allein verursacht sein.

Die Beobachtung von 9 Fällen ergab eine neue charakteristische Eigenschaft des Cheyne-Stokes'schen Atmens, die auch auf das Entstehen desselben schließen läßt. Außer den bekannten Eigenschaften zeigen meine Kurven noch folgende, nach meiner Ansicht wichtige Besonderheit, welche in der relativen Dauer der Aus- und Einatmung zum Ausdruck kommt. Wenn man die Dauer der Exspiration mit der Dauer der Inspiration vergleicht (E/I), kann man folgende, regelmäßige Veränderung beobachten. Das Verhältnis E/I verändert sich vom Anfang bis zum Ende der Periode, im Anfang dauert die Einatmung lange und die Ausatmung ist verhältnismäßig kurz, am Ende der Periode wird die Einatmung kürzer und die Ausatmung länger. Der Wert von E/I ist also im Anfang der Periode kleiner, als am Ende und dies beobachtete ich in jedem Falle, in 4 Fällen war sogar im Beginn der Periode die Dauer der Einatmung absolut länger, als jene der Ausatmung ($E/I<1$). Ferner beobachtete ich in 7 Fällen, daß die Dauer eines Atemzuges im Anfangsteil der Periode — bei Vergleich von Atemzügen gleicher Größe — länger war als im zweiten Teil der Periode.



Atmungskurve eines Falles von Arteriosklerose und Myokarditis chron. mit kardialer Stauung. Die Kurve wurde von links nach rechts geschrieben, Inspiration ↓. Die Atmung ist in der zweiten Hälfte der Periode etwas frequenter, als in der ersten Hälfte. Während der Periode Veränderung der relativen Dauer der Aus- und Einatmung: im Anfangsteil dauert die Einatmung bedeutend länger, als in der zweiten Hälfte der Periode.

Diese Veränderung im Verhältnis der Dauer der Aus- und Einatmung zeigt sich so regelmäßig, daß man schon darum sich damit befassen muß. Um so mehr kann man dieser periodischen Veränderung eine Bedeutung zuschreiben, weil beim gesunden

Menschen, bei derselben Person, das Verhältnis der Dauer der Aus- und Einatmung fast konstant ist. Bei verschiedenen Personen ist dieses Verhältnis zwar nicht ganz dasselbe, doch schwankt dessen Wert nur innerhalb bestimmter Grenzen: die Ausatmung dauert immer länger als die Einatmung, sie erreicht aber nie die doppelte Dauer der Einatmung ($E/I \gtrless \frac{1}{2}$) [1]).

Sehr auffallend verändert sich das Verhältnis der Aus- und Einatmungsdauer, wie ich beobachten konnte, in jenen Fällen, wo die Selbststeuerung der Atmung vermindert ist, so bei Gehirnkrankheiten und auch bei Asthma bronchiale in der Zeit nach dem Anfall [1]). In diesen Fällen ergab sich, daß die Dauer der Einatmung durchschnittlich größer ist als jene der Ausatmung ($E/I < 1$). Erwähnen muß ich noch, daß ich diese Veränderung der Atmung unter anderen Umständen nicht beobachtete, daß also dieselbe nur infolge der Verminderung der Selbststeuerung zustande kommt.

Infolgedessen kann die beobachtete Veränderung in der relativen Dauer der Aus- und Einatmung beim Cheyne-Stokes'schen Phänomen nur mit einer Veränderlichkeit der Selbststeuerung im Zusammenhang sein. Nur die Verminderung der Selbststeuerung konnte die Verlängerung der Einatmung im Anfang der Periode verursachen und ebenso muß man es der Verbesserung der Selbststeuerung zuschreiben, daß am Ende der Periode die Dauer der Einatmung kürzer, jene der Ausatmung länger wird [2]).

Durch diese periodische Schwankung der Selbststeuerung werden auch andere Eigenschaften der Cheyne-Stokes'schen Atmung erklärt. Im Beginn und in der ersten Hälfte der Periode dauert oft ein Atemzug länger als gegen Ende derselben und dies kann durch die Verminderung der Selbststeuerung am Anfang der Periode verursacht sein. Während nämlich bei der Arbeitsdyspnoe des Gesunden die Atemzüge trotz größerer Tiefe kürzere Zeit dauern als bei ruhiger Atmung, beobachtete ich bei Kranken mit herabgesetzter Selbststeuerung während der Arbeitsdyspnoe außer Vertiefung auch eine Verlängerung der Dauer der Atemzüge. Die Verminderung der Selbststeuerung verlängert also die Dauer der dyspnoischen Atem-

1) F. Herzog, Über die Selbststeuerung der Atmung des Menschen usw. Arch. f. klin. Med. Bd. 124.

2) Die Prüfung der Selbststeuerung durch Auslösen des „Ausatmungsreflex"es ist in den Fällen von Cheyne-Stokes'schen Atmen nicht möglich, da die Atmung dyspnoisch ist und meist auch der Allgemeinzustand des Kranken nicht entsprechend ist.

züge, somit kann diese Erscheinung im Anfangsteil der Periode des Cheyne-Stokes'schen Atmens hierdurch erklärt werden. In den erwähnten Fällen von verminderter Selbststeuerung war die Ausatmung sowohl bei ruhiger, wie bei dyspnoischer Atmung manchmal unvollständig und darum kann man auch beim Cheyne-Stokes'schen Atmen die, besonders in der ersten Hälfte der Periode vorkommende Unvollständigkeit der Ausatmung durch die zu dieser Zeit verminderte Selbststeuerung erklären. Mit der Verbesserung der Selbststeuerung am Ende der Periode wird auch die Ausatmung vollkommen.

Es fragt sich nun: welche Bedeutung hat diese periodische Schwankung der Selbststeuerung? Es wäre möglich, daß dieselbe nur eine Folge der Periodizität der Atmung wäre, doch andererseits könnte die Schwankung der Selbststeuerung auch primär sein und in diesem Falle könnte hierdurch vielleicht die Periodizität der Atmung verursacht werden. Bezüglich der ersten Möglichkeit könnte von Bedeutung sein, daß im Verlauf der periodischen Atmung der Gasgehalt des Blutes sich periodisch verändert, daß während der Pause die CO_2 sich ansammelt und das O weniger wird, und während der Atmung die Menge dieser Gase in entgegengesetztem Sinne sich verändert. Man könnte daran denken, daß die periodische Schwankung der Selbststeuerung damit zusammenhänge. insbesondere daß die Verminderung der Selbststeuerung im Beginn der Periode durch CO_2-Anhäufung und O-Mangel verursacht werde. Daß dies nicht der Fall ist, daß die größere Venosität des Blutes die Selbststeuerung nicht herabsetzt, wird dadurch bewiesen, daß in Fällen von kardialer Stauung trotz sehr starker Cyanose und Dyspnoe die relative Dauer der Aus- und Einatmung vollkommen normal ist, die Selbststeuerung, die dieses Verhältnis aufrechterhält, ist also ungestört. Eben darum und weil wir keinen anderen Umstand kennen, der beim Cheyne-Stokes'schen Atmen auf die Selbststeuerung einwirken könnte, muß man die periodische Verminderung und Verbesserung der Selbststeuerung beim Cheyne-Stokes'schen Atmen für primär halten.

Diese Annahme erklärt auch noch andere Eigenschaften der Cheyne-Stokes'schen Atmung. Im Beginn der Periode ist die Selbststeuerung, welche auf die Inspiration hemmend wirken könnte, vermindert, die Einatmung kann infolgedessen immer tiefer werden. Dazu kommt noch, daß die ersten Atemzüge den Gasgehalt des Blutes nur wenig oder noch nicht verbesserten (die Cyanose

steigert sich oft noch während der ersten Hälfte der Periode, daß also zu dieser Zeit die Reize des Atmungszentrums noch zunehmen. So entsteht das sehr tiefe, seufzende Atmen in der Mitte der Periode. Infolge dieser tiefen Atmung vermindern sich die Reize des Atmungszentrums und andererseits ist zu dieser Zeit die Selbststeuerung wieder verbessert, so daß deren inspirationshemmende Wirkung auch zur Geltung kommt. Beide Faktoren wirken im gleichen Sinne auf die Einatmung, die Größe der Inspirationen vermindert sich in der zweiten Hälfte der Periode. Die weitere Verminderung der Reize des Atemzentrums zusammen mit der inspirationshemmenden Wirkung der Selbststeuerung verursacht dann die Atempause. Während der Pause werden die Reize des Atemzentrums immer größer und wenn dieselben einen gewissen Grad erreicht haben, werden sie Atembewegungen auslösen, was auch dadurch erleichtert wird, daß im Beginn der Atmungsperiode die Selbststeuerung vermindert ist, eine inspirationshemmende Wirkung derselben also nicht vorhanden oder gering ist.

Durch die periodische Ab- und Zunahme der Selbststeuerung kann man also alle Erscheinungen des Cheyne-Stokes'schen Atmens erklären, besonders auch die Atempause. Beim Entstehen der Pause muß man der durch die Lungenvagi vermittelten Selbststeuerung eine hervorragende Rolle zuschreiben, dafür spricht, daß man im Tierexperiment durch forcierte künstliche Atmung nur bei intakten Vagi eine Apnoe erzielen kann, während nach Durchschneidung dieser Nerven dies nicht gelingt. Dies beweist, daß die Reizung der N. vagi auf das Atemzentrum deprimierend wirkt, und daß beim Fehlen dieser Wirkung (nach Durchschneiden der Vagi) die Reizbarkeit des Atemzentrums sich nicht so weit vermindert, daß die Atmung stillstehen würde. Die wichtige Rolle der Lungenvagusreizung wird am besten dadurch bewiesen, daß nach forcierter künstlicher Atmung das Tier auch dann noch apnoisch bleiben kann, wenn das Blut schon stark venös geworden ist, ja das Tier kann sogar in der Apnoe durch Erstickung zugrunde gehen. Eben darum ist es wahrscheinlich, daß auch die Pausen der Cheyne-Stokes'schen Atmung in erster Reihe durch die während der Atmung entstandene deprimierende Wirkung der Vagusreizung auf das Atemzentrum verursacht sind und daß demgegenüber die Abnahme der Venosität des Blutes nur eine geringere Bedeutung hat. Diese Annahme ist auch darum berechtigt, weil die Patienten oft fortwährend, auch in der Pause, stark cya-

notisch sind, somit also auch zu dieser Zeit die Reize des Atemzentrums nicht wesentlich vermindert sein können.

Der wechselnde Gasgehalt des Blutes, die Zu- und Abnahme der Venosität, ist also nicht die Ursache, sondern eine Folge des Cheyne-Stokes'schen Atmens, welche aber dazu beiträgt, daß die Periodizität aufrecht erhalten wird. Außer den besprochenen muß man noch mit einem anderen Umstand rechnen, der auch die einmal eingetretene Periodizität befördert. Tierexperimente beweisen, daß die Reizbarkeit des Atemzentrums durch Vagusreizung vermindert, durch Fehlen dieser Reize erhöht wird. Die Rolle des ersteren Umstandes beim Entstehen der Pause habe ich soeben besprochen. Im Anfang der Periode hingegen ist die Selbststeuerung herabgesetzt, es sind also die durch den Vagus vermittelten Reize geringer und infolgedessen die Reizbarkeit des Atemzentrums wohl größer als in der zweiten Hälfte der Periode, wo mit der Verbesserung der Selbststeuerung größere Reize durch den Vagus zum Atemzentrum gelangen und dessen Reizbarkeit herabsetzen. Infolge der Schwankungen in der Selbststeuerung entstehen also wahrscheinlich auch in der Reizbarkeit des Atemzentrums periodische Schwankungen, die zum Erhalten der Periodizität der Atmung beitragen, indem im Beginn der Periode die Reizbarkeit größer ist, um dann abzunehmen. Ob eine primäre periodische Schwankung in der Reizbarkeit des Atemzentrums (Luciani) oder eine abnorme schnelle Emüdbarkeit desselben (Rosenbach) beim Cheyne-Stokes'schen Atmen eine Rolle spielt, darüber fehlen Beweise, obwohl es nicht unwahrscheinlich erscheint.

Bezüglich des Weges der Selbststeuerung ist der Lungenvagus von größter Bedeutung; dies beweisen die Tierexperimente von Hering und Breuer. Außerdem hat auch das Gehirn einen ähnlichen, aber viel geringeren Einfluß auf die Atmung. Bei Durchschneidung über dem verlängerten Mark entsteht zwar keine Störung im Rhythmus der Atmung, doch erfolgt, wenn vorher auch die Vagi durchschnitten wurden, eine viel schwerere Rhythmusstörung, als wenn nur die beiden Vagi allein durchschnitten wurden.

Auf der Annahme einer Störung des regulierenden Einflusses des Großhirns beim Cheyne-Stokes'schen Atmen basiert die Theorie von Unverricht. Er beobachtete, daß bei Hemiplegie dieses Phänomen mit der Lähmung zugleich entstand und wieder verschwand, in einem Falle von Kopftrauma bestand Cheyne-Stokes'sches Atmen als einziges Symptom und daraus folgert er,

daß dieses Phänomen den anderen Gehirnsymptomen analog sei und infolge einer Störung der cortikalen Regulation der Atmung entstehe. Meine eigenen Beobachtungen beweisen, daß beim Cheyne-Stokes'schen Atmen die Selbststeuerung periodisch schwankt und daß diese Schwankung nicht eine Folge dieses Atmungstypus sein kann, sondern primär ist; nach meiner Annahme wird das Cheyne-Stokes'sche Atmen durch diese Zu- und Abnahme der Selbstbesteuerung verursacht. Es lassen sich hierdurch nämlich alle Eigenschaften dieses Phänomens erklären. Über den Ort dieser Störung jedoch, ob dabei hauptsächlich der Lungenvagus oder das Großhirn in Betracht kommt, läßt sich auf Grund meiner Beobachtuugen nichts aussagen. Die Tierexperimente beweisen die größere regulatorische Wirkung des Lungenvagus und darum ist es wahrscheinlich, daß dieser auch beim Menschen eine größere Wirkung auf den Rhythmus der Atmung hat, daß also hauptsächlich eine periodische Störung der Regulation durch den Vagus das Cheyne-Stokes'sche Atmen verursacht.

Mit meiner Annahme muß ich mich aber noch aus folgenden zwei Gesichtspunkten befassen. Einerseits damit, ob diese Erklärung des Cheyne-Stokes'schen Atmens mit den übrigen Erscheinungen, die dabei oft vorkommen, im Einklang ist und ob diese Erklärung auch vom Standpunkte jener Umstände entsprechend erscheint, unter denen dieses Phänomen beobachtet wird.

Während der Pause verschwindet die Atemnot, Schmerzen vergehen, der Patient schläft auch ein oder wird bewußtlos, sobald jedoch die Atmung wieder einsetzt, entsteht Atemnot und Unwohlsein, das Bewußtsein kehrt zurück. Während der Pause wird oft Bradykardie und Miose beobachtet und dies verschwindet in der Periode des Atmens. Manchmal schwankt auch der Blutdruck periodisch. Alle diese Erscheinungen können unmöglich durch das Aussetzen und Wiedererscheinen der Atmung erklärt werden, diese Erscheinungen sind auf keinen Fall eine Folge der Periodizität der Atmung, sondern mit dieser gleichwertig und daher aus derselben Ursache entstanden, wie die Cheyne-Stokes'sche Atmung selbst. Diese Erscheinungen sind wohl alle die Folge einer periodisch sich verändernden Funktion des Nervensystems und dies stimmt damit überein, daß das Cheyne-Stokes'sche Phänomen durch eine Zu- und Abnahme der Selbststeuerung der Atmung,

also auch durch eine periodisch auftretende Schwankung einer Nervenfunktion verursacht ist.

Bezüglich des Vorkommens der Cheyne-Stokes'schen Atmung muß ich mich vor allem darauf berufen, daß nach der allgemeinen Auffassung zwischen diesem Typus der Atmung und jener periodischen Atmung, bei welcher zwischen den typischen Perioden Pausen nicht vorhanden sind, ein wesentlicher Unterschied nicht besteht. Die Zusammengehörigkeit dieser beiden Formen beweist am besten, daß oft die eine in die andere übergeht. Hiervon ausgehend kann man sagen, daß das periodische Atmen unter den verschiedensten Umständen beobachtet wird, sowohl beim gesunden wie beim kranken Menschen in verschiedenen Krankheiten. In letzterem Falle ist das Phänomen meistens typischer und geht öfters mit kürzeren oder längeren Pausen einher. Beim Gesunden wird das periodische Atmen während des Schlafes beobachtet, auch der Aufenthalt in großen Höhen kann es hervorrufen. Bei Schwerkranken, besonders bei Herz- und Nierenkranken, bei Arteriosklerose und Gehirnkrankheiten kommt es oft vor und erscheint besonders häufig, wenn der Zustand des Patienten sich verschlechtert. Auch hier zeigt es sich oft nur im Schlafe. Manchmal wird es durch Medikamente, vorzüglich durch Morphium, hervorgerufen. Schließlich aber wird es auch bei Kranken beobachtet, deren Allgemeinzustand gut ist. Doch kennen wir keine Krankheit, die regelmäßig zu Cheyne-Stokes'schem Atmen führen würde. In Anbetracht dieser Verhältnisse muß man es für wahrscheinlich halten, daß beim Entstehen dieser periodischen Atmung eine individuelle Eigenschaft eine Rolle spielt, welche beim Kranken ebenso vorhanden ist, wie beim Gesunden. Unter gewissen Umständen beim Gesunden und bei Krankheiten, die auch auf das Nervensystem einwirken, tritt diese Eigenschaft, im Sinne unserer Annahme die nicht ganz vollkommene, periodisch schwankende Selbststeuerung der Atmung, in stärkerem Grade hervor und führt zum Periodischwerden der Atmung. Dieser supponierten geringen Schwankung der Selbststeuerung der Atmung des gesunden Menschen darf man als analoge Erscheinungen an die Seite stellen die von der Atmung und der Herztätigkeit unabhängigen periodischen Schwankungen des Blutdrucks (Traube und Hering) und die von der Atmung unabhängigen periodischen Schwankungen der Herzaktion (Pick).

Aus der I. medizin. Klinik der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. v. Romberg) und aus der medizin. Poliklinik der Universität Halle (Direktor: Prof. Dr. H. Straub).

Blutreaktion und Dyspnoe bei Nierenkranken.

Von

H. Straub und **Klothilde Meier.**

(Mit 1 Abbildung.)

Die Untersuchung der Kohlensäurebindungskurve von Nierenkranken [1]) hat ergeben, daß abgesehen von cardialer und pulmonaler Dyspnoe bei diesen Kranken noch zwei grundsätzlich verschiedene Formen von Dyspnoe vorkommen. Die durch Tierexperimente gestützte Reaktionstheorie der Atmungsregulation von Winterstein [2]) besagt, daß weder Sauerstoffmangel, noch Kohlensäurespannung als solche, sondern allein die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes die chemische Regulation der Atmung besorgt. Unter den untersuchten dyspnoischen Nierenkranken hatte sich nun eine große Gruppe von Fällen gefunden, bei denen zur Bindung der Kohlensäure im Blute abnorm geringe Mengen basischer Valenzen zur Verfügung standen. Die Bindungskurve zeigte also ausgesprochene Hypokapnie. Dieses Verhalten kann dahin verstanden werden, daß in dem Blute dieser Kranken abnorme Mengen nicht flüchtiger saurer Valenzen kreisen, die der Kohlensäure das Alkali wegnehmen und dadurch Kohlensäure aus dem Blute verdrängen. Jedenfalls kann bei dem gefundenen Verhalten der Kohlensäurebindungskurve dieser Kranken nach dem Massenwirkungsgesetze die das Atemzentrum reizende Zahl der freien Wasserstoffionen nur dann normal sein, wenn eine abnorm geringe Menge freier Kohlensäure zugegen ist, d. h. wenn die Kohlensäurespannung des

1) H. Straub und Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. 1921.

2) H. Winterstein, Pflüger's Arch. 138, 1911, S. 45. Biochem. Zeitschr. 70, 1915, S. 45. Pflüger's Arch. 187, 1921, S. 293.

Arterienblutes dieser Kranken unter die Norm herabgesetzt ist. Um diese Herabsetzung der Kohlensäurespannung zu erreichen, ist erhöhte Ventilation der Alveolen erforderlich, die klinisch zu Schweratmigkeit führen muß. Bei den untersuchten Quecksilbernieren, akuten und chronischen Glomerulonephritiden und Sklerosen hatte sich nun jeweils eine große Gruppe gefunden, bei der Hypokapnie des Blutes mit Dyspnoe verbunden war und bei der der Grad der Dyspnoe ungefähr dem Grade der Hypokapnie des Blutes entsprach. Bei diesen Fällen bestand also die Möglichkeit, die beobachtete Dyspnoe entsprechend der Reaktionstheorie Winterstein's durch die festgestellte Hypokapnie des Blutes zu erklären.

Diesen Fällen von Dyspnoe durch Hypokapnie des Blutes steht eine andere Gruppe mit etwa ebenso vielen Fällen gegenüber, bei denen zum Teil eine besonders hochgradige Dyspnoe bestand, ohne daß sich in der Zusammensetzung des Blutes ein Grund für diese Dyspnoe ergäbe. Die Kohlensäurebindungskurve verläuft teils im normalen Bezirke, eukapnisch, teils werden abnorm hohe Mengen von Kohlensäure gebunden, es besteht Hyperkapnie. Nach dem Verhalten des Blutes sollte namentlich bei den zuletztgenannten Fällen angenommen werden, daß durch das Blut ein abnorm geringer Reiz auf das Atemzentrum ausgeübt werde, so daß sich eine verminderte Ventilation der Alveolen ergeben müßte. Wenn trotzdem Dyspnoe besteht, so wies dies auf ein abnormes Verhalten des Atemzentrums hin.

Um über die zugrunde liegende Störung, namentlich aber über die quantitativen Verhältnisse Klarheit zu gewinnen, ist es notwendig, außer der Bindungskurve auch die aktuelle Reaktion des arteriellen Blutes, seine Wasserstoffionenkonzentration zu kennen. Dann läßt sich sagen, inwiefern die klinisch ermittelte Reaktion des Atemzentrums, die Ventilationsgröße, von der Stärke des Atemreizes, nämlich der Reaktion des Blutes, bestimmt wird. Zwei Wege, ein direkter und ein indirekter, stehen zur Ermittlung der aktuellen Reaktion des Arterienblutes zur Verfügung. Der direkte besteht in der Analyse des durch Arterienpunktion nach Hürter[1]) gewonnenen Blutes. Die Punktion muß in der Weise vorgenommen werden, daß das Blut vor jeder Berührung mit Luft geschützt wird und seine Kohlensäurespannung unverändert beibehält. Zur weiteren Verarbeitung stehen wieder drei Wege offen. Entweder kann die Messung der aktuellen Reaktion mit Hilfe der Gaskette

1) Hürter, Deutsches Arch. f. klin. Med. 108, 1912, S. 1.

direkt durchgeführt werden. Die Fehlerbreite der Methode ist nicht unbeträchtlich. Doch ist es möglich, auf diesem Wege ausreichend genaue Ergebnisse zu erzielen. Aus der so ermittelten Wasserstoffzahl des Arterienblutes und aus der Kohlensäurebindungskurve kann dann die Kohlensäurespannung des Arterienblutes mit der Genauigkeit ermittelt werden, die die Fehlerbreite der Methode gestattet. Dieser Weg ist bisher noch nicht versucht worden, vor allem wegen des ziemlich zeitraubenden Verfahrens. Einfacher ermittelt man umgekehrt die Wasserstoffzahl des Arterienblutes aus seiner Kohlensäurespannung und Kohlensäurekapazität. Wieder ist es notwendig, arterielles Blut durch Arterienpunktion zu gewinnen. In diesem Blute läßt sich die Kohlensäurespannung durch Mikrogasanalyse mit der Kapillare von Krogh[1]) ermitteln. Die Fehlerbreite der Methode ist jedoch recht groß. Auch ist die Technik keineswegs einfach. So bleibt die dritte Möglichkeit, Wasserstoffzahl und Kohlensäurespannung dadurch zu ermitteln, daß man den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes direkt bestimmt und die gesuchten Werte aus dieser Bestimmung mit Hilfe der Kohlensäurebindungskurve ableitet. Dieser Weg, der wieder eine Analyse im direkt entnommenen Arterienblute verlangt, ist von Haggard und Henderson[2]) im Tierversuch verwendet und von Means, Bock und Woodwell neuerdings[3]) beim Menschen begangen worden. Steigt die Kohlensäurebindungskurve in dem kritischen Spannungsbezirk steil auf, so kann man mit diesem Verfahren den Punkt, der das physikalisch-chemische Verhalten des Arterienblutes bestimmt, sehr genau ermitteln. Sobald aber die Kurve flacher verläuft, bedeutet ein geringer Fehler in der Bestimmung des Kohlensäuregehaltes einen großen Fehler in der Kohlensäurespannung. Darum ist diese Methode für Untersuchungen am Menschen nicht ausreichend genau.[4])

---

1) A. Krogh, Skand. Arch. f. Physiol. 20, 1908, S. 279 und Abderhalden's Handbuch der biol. Arbeitsmethoden 1920, Abt. IV, 10, S. 179.

2) H. W. Haggard und Y. Henderson, Journ. of biol. Chem. 39, 1919, S. 163.

3) J. H. Means, A. V. Bock und M. N. Woodwell, Journ. of exp. Med. 33, 1921, S. 201.

4) Anmerkung b. d. Korrektur: In einer soeben erschienenen Arbeit über kardiale Dyspnoe haben Eppinger u. Schiller (Wiener Arch. f. klin. Med. 2, 1921, S. 581) Analysen durch Arterienpunktion gewonnenen Blutes durchgeführt. Leider haben sie sich im allgemeinen darauf beschränkt, die Kohlensäurekapazität des Blutes bei Sättigung mit einer einzigen Gasmischung bekannten Kohlensäuregehaltes (nicht bekannter Kohlensäurespannung!) zu bestimmen. Dabei ergab

Dem direkten Wege der Bestimmung der Wasserstoffzahl des Arterienblutes durch Analyse einer durch Arterienpunktion gewonnenen Blutprobe steht der indirekte Weg gegenüber, der die Kohlensäurespannung des Arterienblutes aus der Analyse der mit dem Arterienblute im Spannungsgleichgewicht stehenden Alveolarluft ermittelt. Die Alveolargasanalyse nach Haldane, die wir schon früher[1]) bei Nierenkranken angewendet hatten, wurde deshalb bei zahlreichen unserer Kranken auch im Rahmen der vorliegenden Untersuchungen ausgeführt. Der Nachteil des Verfahrens besteht darin, daß die Methode eine Mitwirkung des Untersuchten voraussetzt. Bei bewußtlosen Kranken ist sie also nicht anwendbar. Doch gelang es uns, auch bei somnolenten Kranken zuverlässige Analysen zu erhalten, wenn das Verfahren früher mit ihnen eingeübt war. Brachte man dann den Kopf in die gewohnte Lage vor das Mundstück des Analysenschlauches und gab im richtigen Augenblick das gewohnte Kommando zur forcierten Exspiration, so wurde es oft überraschend gut befolgt. Ein weiterer Nachteil liegt darin, daß bei schweren Kreislaufstörungen und bei Erkrankungen der Atmungsorgane nach den Feststellungen von Siebeck überhaupt die Alveolarluft nicht einheitlich zusammengesetzt ist. Man erhält dann mit der Analyse nach Haldane nur annähernde

ich, daß die Kohlensäurebindungsfähigkeit des Arterienblutes sich von der von uns und anderen bestimmten des viel einfacher zu gewinnenden Venenblutes nur um kleine Beträge unterscheidet. Auch da, wo E. u. Sch. den ursprünglichen Kohlensäuregehalt des vor Berührung mit Luft geschützten Arterienblutes bestimmt haben, haben sie es unterlassen, die von uns als notwendig geschilderte und auch von den amerikanischen Autoren beachtete Beziehung zur Bindungskurve herzustellen und daraus die Kohlensäurespannung zu ermitteln. An dem springenden Punkte der ganzen Dyspnoefrage, nämlich der gleichzeitigen Ermittelung der Bindungsfähigkeit und der Spannung und der daraus möglichen Berechnung der Wasserstoffzahl, gehen E. u. Sch. vollkommen vorbei, zumal sie über diese Beziehungen und über das Verhältnis der „freien" zur „gebundenen" Kohlensäure auf S. 615ff. ihrer Arbeit ganz unzutreffende Vorstellungen entwickeln. Sie verkennen, daß die „freie" Kohlensäure, die sie als „absorbierte" bezeichnen, eine lineare Funktion der Kohlensäurespannung ist und daß durch Schütteln mit Luft nicht nur die freie, sondern auch der größte Teil der gebundenen Kohlensäure ausgetrieben wird, wie der Verlauf der Bindungskurve zeigt. Die Zahlen ihrer Tabelle XVII verlieren dadurch ihre Bedeutung. Die mühevolle Arbeit von E. u. Sch. kann deshalb die Entstehung der kardialen Dyspnoe nicht endgültig klären. Unsere Untersuchungen zu dieser Frage berücksichtigen die von E. u. Sch. übersehenen Gesichtspunkte. Ihre Ergebnisse haben wir in einer kurzen Mitteilung (Deutsches Arch. f. klin. Med. 125, 1918, 477) niedergelegt, die E. u. Sch. anscheinend entgangen ist.

1) H. Straub und C. Schlayer, Münchener med. Wochenschr. 1912, Nr. 11.

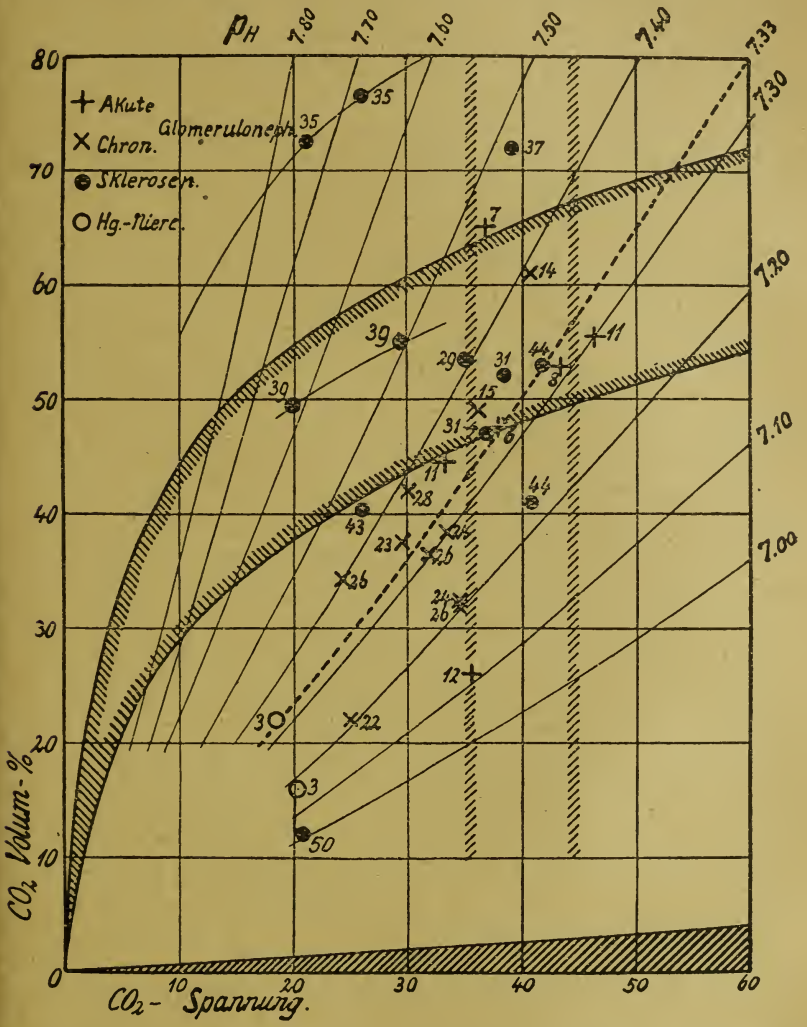
Durchschnittswerte. Da aber bei der Mehrzahl unserer Kranken solche Komplikationen nicht vorlagen, konnte bei ihnen das Verfahren unbedenklich verwendet werden. Diesen Nachteilen steht der große Vorzug gegenüber, daß die immerhin unangenehme Arterienpunktion überflüssig wird.

Gelingt die Alveolargasbestimmung einwandfrei, so hat die Methode den weiteren Vorzug großer Genauigkeit. Nach dieser Methode haben wir bei 21 der in der früheren Mitteilung [1]) verwerteten 50 Nierenkranken aus der Kohlensäurespannung der Alveolarluft die Kohlensäurespannung des arteriellen Blutes ermittelt. Unmittelbar danach wurde Blut zur Bestimmung der Kohlensäurebindungskurve entnommen. Der Punkt der Bindungskurve, der die ermittelte Kohlensäurespannung aufweist, definiert den Zustand des Arterienblutes eindeutig. Man kennt aus diesem Punkte den Kohlensäuregehalt des Arterienblutes als die dem Punkte zugehörige Ordinate. Man kennt auch nach Hasselbalch's [2]) Formel die zugehörige Wasserstoffzahl. Auch Means, Bock und Woodwell haben bei einer Reihe von Fällen mit verschiedenen Erkrankungen dieses Verfahren gebraucht.

Durch die so ermittelten Punkte kann festgestellt werden, ob bei den untersuchten Fällen die Reaktionstheorie der Atmungsregulation von Winterstein gilt und welche quantitativen Abweichungen von ihr vorkommen. Die Ergebnisse der ausgeführten 31 Bestimmungen bei 21 Kranken sind in Abb. 1 in das auch in der genannten Mitteilung gebrauchte Koordinatensystem eingetragen. In den Bezirk zwischen den schraffierten Kurven fallen die Bindungskurven normaler Kontrollpersonen. In den ebenfalls schraffiert abgegrenzten Bezirk der Kohlensäurespannung zwischen 35 und 45 mm fällt die Kohlensäurespannung des Arterienblutes Gesunder. Die normalen arteriellen Punkte liegen also in dem von beiden Schraffierungen begrenzten unregelmäßigen Viereck. Von dem Nullpunkt des Koordinatensystems geht eine nach der Formel Hasselbalch's berechnete Kurvenschar aus, deren Linien Punkte gleicher Wasserstoffzahl verbinden. Die Wasserstoffzahl, die jedem der ermittelten arteriellen Punkte entspricht, läßt sich aus dem so gestalteten Koordinatensystem ohne weiteres ablesen. Diese Wasserstoffzahl heißt regulierte Wasserstoffzahl [3]) nach Hassel-

1) H. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. 1921.
2) K. A. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. 78, 1916, S. 112.
3) K. A. Hasselbalch, Biochem. Zeitschr. 74, 1916, S. 56.

balch. Sie ist diejenige Wasserstoffzahl, die in der Formulierung des Reaktionsgesetzes von Winterstein den tatsächlichen Reiz für das Atemzentrum bildet. Soweit also dieses Gesetz gilt, darf



Punkte der Kohlensäurespannung und Kohlensäurebindung des Arterienblutes von Nierenkranken. Sie geben zugleich die aktuelle Reaktion des Arterienblutes an. Schraffierter Bezirk = Bezirk normaler Kohlensäurebindung und normaler Kohlensäurespannung (zwischen 35 und 45 mm). Die Punkte normalen Blutes liegen in dem von beiden schraffierten Bezirken eingeschlossenen unregelmäßigen Viereck. Schraffiertes Dreieck am Unterrande = physikalisch absorbierte, „freie" Kohlensäure. Die vom Nullpunkte des Koordinatensytems ausgehende Kurvenschar verbindet Punkte gleicher Wasserstoffzahl. Diese Wasserstoffzahl ist am Ende jeder dieser Kurven angegeben.

diese Wasserstoffzahl nur in sehr engen Grenzen schwanken. Gröbere Abweichungen von dem Normalwert weisen auf eine Störung der Atmungsregulation hin.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tabelle I zusammengestellt. Die reduzierte Wasserstoffzahl (Hasselbalch[1]) ist die Wasserstoffzahl des Blutes bei Kohlensäurespannung 40 mm. Sie gibt ein Maß für die Höhe, in der die Kohlensäurebindungskurve verläuft. Die regulierte Wasserstoffzahl (Hasselbalch[1]) ist die Wasserstoffzahl des Arterienblutes. Sie ist ermittelt aus der Kohlensäurebindungskurve als die Wasserstoffzahl des Blutes bei der in der Alveolarluft herrschenden Kohlensäurespannung. Die Kohlensäurespannung der Alveolarluft ist nach Haldane ermittelt. Der Kohlensäuregehalt des Arterienblutes endlich ist ebenfalls aus der Bindungskurve ermittelt als die Kohlensäurekapazität bei der in der Alveolarluft herrschenden Kohlensäurespannung. Die Nummern der Patienten sind dieselben wie in der ersten Mitteilung,[2]) die klinischen Daten sind dort angegeben.

Die Durchsicht der Tabelle I und ein Blick auf Abb. 1 zeigen, daß von den Punkten, die den Zustand des arteriellen Blutes definieren, nur verhältnismäßig wenige in dem normalen Bezirk liegen, der von den Grenzen des normalen Bindungsbereichs und dem normalen Spannungsbereich umschlossen wird. Es sind die Punkte, die zu den Fällen 6 (2 Punkte), 8, 14, 15, 31 (2 Punkte) und 1 Punkt, der zu Fall 44 gehört. Diese Punkte gehören zu zwei akuten Glomerulonephritiden ohne Niereninsufficienz (Fall 6, 8), zwei chronischen Glomerulonephritiden ohne Niereninsufficienz (Fall 14 und 15) einer benignen Sklerose (Fall 31), und der Punkt des Falles 44 (Sklerose mit Niereninsufficienz) wurde zu einer Zeit ermittelt, wo noch keine Niereninsufficienz bestand. Diese im Normalbezirk liegenden Punkte gehören also durchweg zu geringfügigen Nierenstörungen, bei denen auch sonst Zeichen gröberer Nierenschädigung fehlen. Die Wasserstoffzahl des Arterienblutes dieser Kranken, wie sie durch die Lage des Punktes definiert wird, ist nur unbedeutend verschieden. Alle Punkte liegen zwischen den Wasserstofflinien 7,30 und 7,40 und zwar im allgemeinen näher dem ersteren Werte. Als Durchschnitt ergibt sich der auch für Gesunde von uns gefundene Wert der Wasserstoffzahl für das Arterienblut zu 7,33. Die dieser Wasserstoffzahl entsprechende

1) Ders., Ebenda (s. vorige Seite).
2) H. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. 1921.

Tabelle I.

	Nr.	Datum	pH reduz.	pH regul.	Alv.-CO_2	CO_2-Gehalt des Arterienblutes %
Hg.-Nieren	3	4. VII. 17	6,95	7,17	20,3	16
		6. VII. 17	7,04	7,345	18,5	22
Akute Glomerulonephr. ohne Niereninsufficienz	6	2. VI. 17	7,32	7,326	37,9	47,5
		22. VI. 17	7,32	7,326	37,9	47,5
	7	12. XI. 17	7,42	7,466	36,7	65
	8	12. V. 17	7,33	7,308	43,3	53
mit Niereninsufficienz	11	5. X. 17	7,30	7,349	33,1	44,5
		6. XI. 17	7,33	7,297	46,3	55,5
	12	2. VII. 17	7,10	7,11	35,6	26
Chron. Glomerulonephr. ohne Niereninsufficienz	14	21. IX. 17	7,38	7,394	40,7	61
	15	11. VI. 17	7,33	7,360	36,1	49
mit Niereninsufficienz	22	26. VII. 17	7,12	7,204	25,8, 24,4	22
	23	8. VI. 17	7,24	7,347	29,5	37,5
	24	14. V. 17	7,24	7,297	33,5	38,5
		10. VII. 17	7,17	7,215	34,6	32,5
	26	18. V. 17	7,21	7,301	31,8	36,5
		5. VI. 17	7,15	7,21	34,5	32
		25. IX. 17	7,22	7,399	24,3	34,5
	28	10. XI. 17	7,27	7,38	30,1	42,0
Sklerosen ohne Niereninsufficienz	29	11. X. 17	7,35	7.408	35,1	53,5
	31	15. V. 17	7,34	7,355	38,5	57
		14. IX. 17	7,30	7,334	36,9	47
mit Dyspnoe mit Niereninsufficienz ohne Hypokapnie	35	4. IV. 18	7,54	7,690	25,9	76,5
				7,555	21,1	72,5
	37	9. I. 18	7,47	7,478	39,1	72
	39	12. X. 17	7,36	7,631	19,9	49,5
				7,504	29,4	55
mit Niereninsufficienz und Hypokapnie	43	10. X. 17	7,29	7,432	26,0	40,5
	44	7. V. 17	7,34	7,326	41,8	53
		12. VI. 17	7,25	7,233	40,8	41
	50	19. VII. 17	6,87	7,031	20,9	12

Linie ist in das Koordinatensystem der Abb. 1 gestrichelt eingetragen. Aus unseren diesbezüglichen Untersuchungen ergibt sich also: das Atemzentrum reguliert die Lungenventilation bei Gesunden so, daß die Wasserstoffzahl des Arterienblutes von 7,33 nur unbedeutend abweicht. Diese Lage der Wasserstoffzahl des Arterienblutes Gesunder stimmt fast absolut mit der von Means

Bock und Woodwell[1]) durch etwas abweichende Technik ermittelten überein. Auch bei Untersuchungen mit der Gaskette wird derselbe Wert gefunden.[2])

Aber auch unter den gutartigen Nierenstörungen, die untersucht wurden, finden sich 2 Fälle (Nr. 7 und 29), deren arterieller Punkt nicht im Normalbezirk liegt, wenngleich er diesen nur eben überschreitet. Der eine dieser Punkte (Nr. 7), der von einer akuten Glomerulonephritis stammt, liegt zwar im normalen Spannungsbezirk aber oberhalb des normalen Bindungsbezirkes, entsprechend der leicht hyperkapnischen Bindungskurve. Die Lage des Punktes weist auf eine leichte Niereninsufficienz hin. Die Niere ist nicht imstande, den Überschuß der basischen Valenzen des Blutes zu beseitigen. Aber der Punkt zeigt auch sonst noch pathologisches Verhalten insofern, als trotz der hohen Lage der Bindungskurve die alveoläre Kohlensäurespannung nahe der unteren Grenze der Norm liegt. Infolge dieser niedrigen Kohlensäurespannung ist die Reaktion des Arterienblutes in diesem Falle ganz abnorm weit nach der basischen Seite verschoben, sie liegt bei der Wasserstoffzahl 7,466, während alle anderen bisher betrachteten Punkte zwischen 7,30 und 7,40 gelegen sind. Die deutliche Abweichung der Reaktion des Arterienblutes nach der alkalischen Seite weist auf eine abnorme Reizbarkeit des Atemzentrums hin, das trotz der stark basischen Reaktion des Blutes die Kohlensäurespannung der Alveolarluft nahe der untersten Grenze hält. Im Falle 29, einer benignen Sklerose, endlich verläuft die Kohlensäurebindungskurve eukapnisch, etwa in der Mitte des normalen Bezirkes. Trotzdem liegt die alveoläre Kohlensäurespannung dicht an der untersten Grenze der Norm, bei 35,1 mm, so daß wie im vorhergehenden Falle die Reaktion des arteriellen Blutes abnorm weit nach der basischen Seite, auf die Wasserstoffzahl 7,408, verschoben ist. Auch hier muß demnach eine abnorme Reizbarkeit des Atemzentrums angenommen werden, die jedoch weniger hochgradig ist als im vorangehenden Falle.

Bei allen untersuchten Fällen, bei denen klinisch Zeichen einer stärkeren Nierenstörung bestanden, liegt der Punkt des arteriellen Blutes irgendwie außerhalb des normalen Bezirkes. 15 Punkte liegen unterhalb des normalen Bindungsbezirks, sie gehören also zu hypokapnischen Bindungskurven. Nur einer von diesen Punkten

1) J. H. Means, A. V. Bock und M. N. Woodwell, Journ. of exp. Med. 33, 1921, S. 201.

2) C. Michaelis u. Davidoff, Biochem. Zeitschr. 46, 1912, S. 131. K. A. Hasselbalch, Ebenda 49, 1913, S. 451.

Fall 44, zweite Bestimmung) liegt im normalen Spannungsbezirk, in weiterer, von Fall 12, an der untersten Grenze dieses Spannungsbezirks. Alle übrigen hypokapnischen Punkte liegen bei abnorm niedriger Kohlensäurespannung. Dieses Verhalten entspricht dem, was nach der Reaktionstheorie Winterstein's zu erwarten wäre. Entsprechend der Hypokapnie wird ein vermehrter Reiz des Arterienblutes auf das Atemzentrum ausgeübt und dadurch die Kohlensäurespannung der Alveolarluft herabgesetzt. Die niedrige Kohlensäurespannung in den Alveolen ist der objektiv meßbare Ausdruck für die bei all diesen Fällen klinisch beobachtete Dyspnoe. Bei zahlreichen aller hypokapnischen Punkte geht die Herabsetzung der alveolären Kohlensäurespannung so weit, daß der arterielle Punkt zwischen den Wasserstoffzahlen 7,30 und 7,40 bleibt. Die Punkte liegen nahe benachbart der Wasserstofflinie 7,33, d. h. die Wasserstoffzahl des Arterienblutes ist in diesen Fällen trotz der Hypokapnie durch Herabsetzung der Kohlensäurespannung auf dem normalen Werte gehalten. Dies trifft zu für die Fälle 3 (zweite Bestimmung), 11 (erste Bestimmung), 23, 24 (erste Bestimmung) und angenähert für die Fälle 26 (letzte Bestimmung) und 28. Trotz ausgesprochener Hypokapnie besteht also bei diesen Fällen keine Acidose im strengen Sinne, d. h. keine Änderung der Wasserstoffzahl des arteriellen Blutes. Die Richtigkeit der Reaktionstheorie ist also für diese Fälle streng bewiesen, namentlich bei dem Fall 3, bei dem die Wasserstoffzahl trotz normer Hypokapnie gewahrt bleibt. Das arterielle Blut enthält nur noch 22 Volum-% Kohlensäure, statt mindestens 47% in der Norm. Trotzdem ist durch Überventilation der Alveolen und Herabsetzung der Kohlensäurespannung bis auf 16 mm die Wasserstoffzahl auf dem normalen Werte gehalten. Bei Fall 11, einer akuten Glomerulonephritis, stellt sich mit fortschreitender Besserung Hypokapnie des Blutes wieder her. Gleichzeitig steigt die alveoläre Kohlensäurespannung auf den abnorm hohen Wert von 46,3 mm, so daß infolge des hohen Kohlensäuregehaltes die Reaktion etwas nach der sauren Seite verschoben wird, von 7,349 auf 7,297. Anscheinend muß dieser Befund auf eine leichte Ermüdung des Atemzentrums bezogen werden.

Aber nicht alle hypokapnischen Punkte zeigen den Grad von Überventilation, der gerade zur Kompensation ausreicht und die normale Wasserstoffzahl des Arterienblutes erhält. Bei zwei Punkten ist die Ventilation über das erforderliche Maß hinaus erhöht, die Kohlensäurespannung so weit herabgesetzt, daß die wahre

Reaktion des Arterienblutes nach der basischen Seite verschoben ist, trotz der Hypokapnie besteht Alkalose. Es handelt sich um Punkt 43, eine Sklerose mit Niereninsufficienz, und um die letzte der drei Bestimmungen des Falles 26, einer glomerulären Schrumpfniere. Fall 43 weist nur eine ganz geringe Hypokapnie auf, der Punkt liegt dicht an der unteren Grenze des normalen Bindungsbezirks. Trotzdem ist die alveoläre Kohlensäurespannung sehr erheblich, nämlich auf 26 mm, herabgesetzt. Die Wasserstoffzahl des Arterienblutes ist dadurch auf 7,432 gebracht, einen deutlich pathologischen Wert. Schon bei der klinischen Schilderung des Falles [1]) war hervorgehoben, daß in diesem Falle die erhebliche Dyspnoe, die in der niedrigen Kohlensäurespannung objektiv zum Ausdruck kommt, durch die geringe Hypokapnie nicht ausreichend erklärt ist. Wie bei den schon besprochenen zwei Punkten mit Eukapnie und Alkalose (7 und 29) muß auch im vorliegenden Falle eine abnorme Reizbarkeit bzw. Reizung des Atemzentrums zur Erklärung der Lage des arteriellen Punktes herangezogen werden. Auch im Falle 26 läßt sich aus den Beobachtungen ein abnormes Verhalten des Atemzentrums folgern. Bei der ersten Beobachtung (18. Mai 1917) ist die Hypokapnie durch Überventilation gerade kompensiert, die Wasserstoffzahl des Arterienblutes beträgt 7,301. Bei der zweiten Beobachtung (5. Juni 1917), die in die gleich zu besprechende Gruppe gehört, reicht die Überventilation nicht aus, die Hypokapnie zu kompensieren, die Reaktion des Arterienblutes ist abnorm sauer. Und bei der letzten Beobachtung schließlich (25. Sept. 1917), von der hier die Rede ist, ist offenbar ein neues Moment dazugekommen. Die Ventilationsgröße ist jetzt über den Bedarf gesteigert, die Reaktion abnorm alkalisch, 7,399. Offenbar kommt aber dieses Ereignis einer Überkompensation bei Hypokapnie verhältnismäßig selten vor, unter den 15 hypokapnischen Punkten zeigen nur 2 dieses Verhalten, beide in mäßig hohem Grade.

Viel häufiger ist offenbar bei Hypokapnie das umgekehrte Verhalten. Die zur Kompensation erforderliche Überventilation bleibt aus (Fall 44) oder erreicht noch nicht den zu voller Kompensation erforderlichen Grad (Fall 3, erster Punkt, 12, 22, ein Punkt von 24 und 26, und Fall 50). Bei fast der Hälfte (7) aller Fälle mit hypokapnischer Bindungskurve reicht also die Überventilation nicht aus, um die normale Blutreaktion aufrecht zu erhalten. Der Grad

1) Vgl. die klinischen Daten in der vorangehenden Mitteilung.

der Herabsetzung der alveolären Kohlensäurespannung ist kein eindeutiger Maßstab des Grades der Hypokapnie, die Reaktion des Arterienblutes ist, obgleich meist eine Überventilation besteht, abnorm sauer, es besteht Hypokapnie mit echter Acidose des Blutes. Die Hypokapnie ist nicht ausreichend kompensiert. Unter diesen dekompensierten Fällen finden sich vor allem die mit besonders hochgradiger Hypokapnie (Fall 50, 3 und 22). Dies weist darauf hin, daß ein Grad von Hypokapnie erreicht werden kann, bei dem alle Kompensationsmöglichkeiten versagen. Wie weit die Anstrengungen des Organismus zur Kompensation gehen, zeigt die Beobachtung des Falles 3, bei dem 2 Tage später die Hypokapnie etwas geringer ist und trotzdem die Überventilation noch etwas höhere Grade erreicht. Die alveoläre Kohlensäurespannung ist noch eine Spur weiter gesunken und nun eine normale Wasserstoffzahl des Blutes erzielt. Am stärksten nach der sauren Seite verschoben ist die Blutreaktion im Falle 50 mit 7,031, demnächst im Falle 12 mit 7,11; im Falle 3 mit 7,17 und im Falle 22 mit 7,204. Aber auch bei ziemlich mäßiger Hypokapnie kann die durch Überventilation erreichbare Kompensation versagen, die Blutreaktion nach der sauren Seite verschoben sein (Fall 44 und je ein Punkt von Fall 24 und 26). Bei allen diesen 7 Beobachtungen handelt es sich also um ein Versagen des Atemzentrums, das nicht mehr vermag, durch ausreichende Hyperventilation die Blutreaktion auf dem normalen Werte zu erhalten.

Aber nicht nur bei Hypokapnie des Blutes kann die Wasserstoffzahl von der Norm abweichen. Sämtliche hyperkapnischen und ein Teil der untersuchten eukapnischen Kurven haben ebenfalls eine pathologische Blutreaktion. Mit Ausnahme des schon besprochenen Falles 7 handelt es sich bei unseren Bestimmungen ausschließlich um Sklerosen mit Niereninsufficienz (Fall 35, 37 und 39). Unter ihnen reagiert der Fall 37 auf die sehr erhebliche Hyperkapnie nicht mit Erhöhung der Kohlensäurespannung, sondern sie liegt nahe der Mitte des Normalbezirks bei 39,1 mm. Für die bestehende Hyperkapnie ist also die Ventilation relativ zu ausgiebig, die arterielle Blutreaktion dadurch stark nach der alkalischen Seite verschoben auf 7,478. Noch viel auffallendere Verhältnisse zeigen die Fälle 35 und 39, bei denen trotz stark hyperkapnischer bzw. eukapnischer Bindungskurve eine sehr hochgradige Überventilation bestand. In beiden Fällen wies auch schon das klinische Verhalten auf hochgradige Störungen der Atmungsregulation hin. Bei Fall 35 mit der sehr erheblichen Hyperkapnie wechselten Zustände von

Somnolenz mit starker Erregung. Dementsprechend wechselte die Tiefe der Atmung. Es gelang, in beiden Stadien einwandfreie Alveolargasanalysen auszuführen. Während einer Periode von Erregung war die alveoläre Kohlensäurespannung sehr stark, bis auf 21,1 mm herabgesetzt. Während der somnolenten Periode war die Spannung höher, wie dies dem normalen Verhalten während des Einschlafens entspricht.[1]) Aber auch im Schlaf stieg die Spannung nicht bis auf Normalwerte an, die Analyse ergab 25,9 mm. Die aus der Alveolargasanalyse zu erschließende Reizung des Atemzentrums bestand auch während der Somnolenz fort. Die Blutreaktion war sowohl durch die Hyperkapnie als namentlich durch die außerdem bestehende Überventilation ganz außerordentlich nach der basischen Seite verschoben, im Schlaf betrug sie 7,690, während der Erregung 7,755, den äußersten basischen Wert des Arterienblutes, der bisher beobachtet wurde. Noch auffallender war die Atemstörung im Falle 39, dem eine eukapnische Bindungskurve zukam. Am Tage der Untersuchung bestand ein schwerer Grad von periodischem Atmen. Während der Zeiten tiefer Atemzüge war der Patient sehr erregt, rang laut keuchend nach Luft. Auf der Höhe dieser tiefen, dyspnoischen Atmung wurde nach Haldane am Ende des Inspiriums eine alveoläre Kohlensäurespannung von 19,5, am Ende des Exspirium von 20,3 mm, im Mittel also 19,9 mm gefunden. Auch während der Atempause gelang es, den Patienten durch energische Aufforderung zu forcierter Exspiration in den Analysenschlauch zu veranlassen. Wenn man ungefähr das vermutliche Ende der Atempause abpaßte, so erhielt man auf diese Weise für die alveoläre Kohlensäurespannung Werte von 28,4 bis 29,4 mm. Sucht man die zu diesen Kohlensäurespannungen gehörigen Punkte auf der Kohlensäurebindungskurve auf, so sieht man, daß das Atemzentrum im vorliegenden Falle zur Tätigkeit angeregt wird, wenn die Wasserstoffzahl des Arterienblutes auf 7,504 gestiegen ist. Die Apnoe endet also trotz einer abnorm stark basischen Reaktion. Durch die tiefen folgenden Atemzüge wird Kohlensäure aus dem Blute entfernt und die Reaktion noch stärker nach der basischen Seite verschoben. Ist dadurch die Kohlensäurespannung auf 20 mm gefallen und die stark basische Wasserstoffzahl 7,631 erreicht, so hört der Reiz für das Atemzentrum auf, es folgt eine Periode der Apnoe. Also auch im vorliegenden Falle reagiert das Atemzentrum auf den Reiz eines abnorm stark basischen Blutes. Die normale Atemregulation ist gestört.

1) H. Straub, Deutsches Arch. f. klin. Med. 117, 1915, S. 397.

Um also ein Urteil über die Verhältnisse zu gewinnen, die für die Dyspnoe der Nierenkranken verantwortlich sind, genügt weder die Bestimmung der Kohlensäurebindungskurve noch die Bestimmung der Kohlensäuresspannung des Arterienblutes durch Alveolargasanalyse allein. Erst die Kombination beider Methoden gestattet ein klares Verständnis der maßgebenden Einflüsse und eine Prüfung des Geltungsbereichs der Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Durch dieses Prüfungsverfahren erkennt man, daß tatsächlich bei vielen Nierenkranken ebenso wie beim Gesunden die Kohlensäurespannung des Arterienblutes durch die Ventilationsgröße so eingestellt wird, daß die Wasserstoffzahl des Arterienblutes sich von dem Werte 7,33 nur unbedeutend entfernt. Wird die Kohlensäurekapazität des Blutes durch die Nierenkrankheit und ihre Folgen herabgesetzt, besteht also Hypokapnie des Blutes, so kann selbst bei sehr hochgradiger Herabsetzung der Bindungskurve trotzdem durch Überventilation die arterielle Wasserstoffzahl normal erhalten werden. Dieser physiologische Kompensationsmechanismus führt zu einer Form der Dyspnoe, die zweckmäßig und für den Organismus nützlich ist. Die Dyspnoe vieler Nierenkranker ist also durch die Hypokapnie des Blutes erklärt und bedeutet eine Kompensation dieser Hypokapnie entsprechend der Reaktionstheorie der Atmungsregulation. Sie erhält die Wasserstoffzahl des Arterienblutes auf ihrem normalen Werte.

Damit grenzt sich eine Form der Dyspnoe bei Nierenkranken ab, die durch Hypokapnie des Blutes ausgelöst wird. Hypokapnie ist im vorliegenden Zusammenhang der Ausdruck einer schweren Niereninsufficienz.[1]) Dementsprechend tritt diese Form der Dypnoe im Spätstadium der Nierenkrankheiten auf. Es erscheint richtig, ausschließlich für diese im Spätstadium als Ausdruck einer Niereninsufficienz auftretende Dyspnoe durch Hypokapnie des Blutes die Bezeichnung „urämische Dyspnoe“ vorzubehalten.

Bei einer Reihe von Nierenkranken ist die durch Hypokapnie ausgelöste Hyperventilation nicht ausreichend, um die Wasserstoffzahl des Blutes normal zu erhalten, es besteht Hypokapnie mit echter Acidose, d. h. mit einer abnorm schwach basischen, teilweise nahezu neutralen Reaktion des Arterienblutes. Diese Fälle sind als dekompensierte Hypokapnie zu bezeichnen. Sie lassen sich

1) H. Straub u. Kl. Meier, Biochem. Zeitschr. 1921.

nur durch die Bestimmung der aktuellen Reaktion des Arterienblutes von den kompensierten Hypokapnien unterscheiden.

Diesen Fällen von Dyspnoe der Nierenkranken durch kompensierte oder dekompensierte Hypokapnie steht nun aber eine etwa ebenso große Anzahl von Fällen gegenüber, bei denen die klinisch beobachtete hochgradige Dyspnoe, die zu objektiv nachweisbarer Herabsetzung der alveolären Kohlensäurespannung führt, nicht durch Hypokapnie erklärt werden kann. Die Hypokapnie ist entweder zu geringfügig für den Grad der auftretenden Dyspnoe, oder es besteht Eukapnie, vielfach sogar Hyperkapnie des Blutes. Gemeinsam ist allen diesen Fällen die Tatsache, daß die aktuelle Blutreaktion nicht normal wie bei den kompensierten oder gar zu sauer wie bei den dekompensierten Hypokapnien ist, sondern daß im Gegenteil ganz abnorm stark basische Blutreaktion gefunden wird. Bei diesen Kranken ist also die Dyspnoe und Überventilation keine durch die Beschaffenheit des Blutes bedingte, hämatogene,[1]) sondern sie muß auf abnorme Verhältnisse im Atemzentrum bezogen werden, ist also in der Nomenklatur von Winterstein als zentrogene zu bezeichnen. Durch die Arbeiten von Winterstein sowie von Henderson und seinen Mitarbeitern kennen wir als Vertreter der zentrogenen Hyperpnoe die durch oberflächliche Narkose, durch Schmerz und durch Sauerstoffmangel ausgelöste. Ob bei diesen Formen von Hyperpnoe so außerordentlich stark basische Reaktionen im Blute auftreten können wie in den von uns beobachteten Fällen, ist freilich bisher nicht beobachtet worden.

Außer der hämatogenen kommt also bei zahlreichen Nierenkranken eine grundsätzlich verschiedene zentrogene, cerebrale Form von Dyspnoe vor. Diese cerebrale Dyspnoe der Nierenkranken ist verschieden von der zentrogenen Dyspnoe durch Sauerstoffmangel. Unsere Nierenkranken lebten in einer Atmosphäre mit vollkommen ausreichendem Sauerstoffgehalt, infolge der Überventilation der Alveolen war zweifellos der Sauerstoffpartiardruck in diesen abnorm hoch. Das Blut hatte also vollkommen ausreichende Möglichkeit, sich in den Lungen mit Sauerstoff zu sättigen. Eine Erkrankung der Lungen, die den Gasaustausch in den Alveolen behindern könnte, lag nicht vor. Eine ungenügende Sättigung des Blutes mit Sauerstoff kann also nicht für diese Dyspnoe verantwortlich gemacht werden. Winterstein hat nun seine

1) H. Winterstein, Pflüger's Arch. 187, 1921, S. 293.

eaktionstheorie in der Weise formuliert, daß nicht eigentlich die eaktion des Arterienblutes, sondern die Reaktion der Gewebsüssigkeit in den Atemzentren selbst die Größe der Ventilation estimme. Bei der hämatogenen Dyspnoe stimmt die Reaktion des lutes mit der der Gewebsflüssigkeit im wesentlichen überein. icht so bei der zentrogenen Dyspnoe. Ist diese durch Sauerstoffangel hervorgerufen, so werden in den Atemzentren selbst abnorme Mengen saurer unvollständiger Reaktionsprodukte gebildet. a bei den Nierenkranken ein universeller Sauerstoffmangel nicht ngenommen werden kann, lassen sich die bei diesen Kranken maßebenden Verhältnisse nur dann im Rahmen der bisherigen Vorellungen unterbringen, wenn an Stelle des allgemeinen Sauerstoffangels entweder eine lokale Asphyxie der Atemzentren oder ein abekannter Atemreiz für die Dyspnoe verantwortlich gemacht ird. Man müßte also zur Erklärung eine lokale Kreislaufstörung n Bereich bestimmter Gehirngebiete annehmen. Sieht man die nschlägigen Fälle auf diese Möglichkeit an, so gewinnt die Verutung an Wahrscheinlichkeit. Ein großer Teil der typischen erher gehörigen Fälle sind arteriolosklerotische Nierenerkrankungen all 35—43). Sie weisen außer der Dyspnoe auch sonst vielfach eichen cerebraler Störungen auf. Sie waren hochgradig erregt, ängten aus dem Bett. Starke motorische Unruhe fiel neben zum eil hochgradiger Somnolenz auf. Weiterhin bestanden Kopfhmerz, Schwindel, Erbrechen und Schlaflosigkeit. Bei mehreren erher gehörigen Fällen traten Gehirnblutungen auf, teils als pische Hemiplegien (Fall 19, 36), teils als multiple Erweichungserde mit Ponsblutung (Fall 39). Daß durch dieselben Gefäßverderungen auch Kreislaufstörungen in dem besonders empfindchen Atemzentrum ausgelöst werden können, ist wohl glaubhaft. ber nicht unbedingt muß es sich dabei um anatomisch faßbare efäßveränderungen handeln. Von Volhard ist ja bei Nierenranken das Auftreten von Gefäßspasmen für eine Reihe von rankheitserscheinungen verantwortlich gemacht worden. Solche kale Gefäßspasmen sind bei Fall 19 im Bereich der Gehirngefäße rekt nachweisbar. Mehrfach kam es in diesem Falle zu transirischen Amaurosen, wobei ophthalmoskopisch nur stark verengte etinalarterien nachweisbar waren. Durch solche lokale Kreislauförungen wäre es gut zu erklären, weshalb bei vielen Nierenranken die Atemnot ausgesprochen anfallsweise auftritt, weshalb ese Anfälle mit besonderer Vorliebe bei Nacht auftreten und

weshalb sie bei manchen Fällen von psychischen Einflüssen abhängig zu sein scheinen.

Die Beobachtungen weisen mit überwiegender Wahrscheinlichkeit darauf hin, daß der bei manchen Nierenkranken auftretenden hämatogenen Dyspnoe durch Hypokapnie des Blutes eine grundsätzlich verschiedene Form von Dyspnoe gegenüberzustellen ist, die als zentrogene, cerebrale aufgefaßt werden muß, mit Eukapnie oder Hyperkapnie des Blutes einhergeht und wahrscheinlich durch lokale Kreislaufstörungen im Bereich des Atemzentrums ausgelöst wird. Diese Form der Dyspnoe wäre also keine im strengen Sinne urämische, sondern eine bis zu einem gewissen Grade von der Nierensekretion unabhängige, asphyktische Dyspnoe. Auch das Auftreten periodischen Atmens ist offenbar nicht durch eine Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes infolge der Nierenerkrankung zu erklären, sondern der Ausdruck der lokalen Asphyxie des Atemzentrums. Nach den Feststellungen von Haldane[1]) tritt periodisches Atmen dann auf, wenn die Atmungsregulation nicht mehr allein durch Kohlensäureüberschuß, sondern zu einem erheblichen Teil durch Sauerstoffmangel besorgt wird.

Die cerebrale Form der Dyspnoe der Nierenkranken ist also auf lokale Kreislaufstörungen im Bereich der Atemzentren zu beziehen. Sie kann durch anatomisch nachweisbare Gefäßveränderungen bedingt sein. Die klinischen Erscheinungen machen es aber wahrscheinlich, daß diese Dyspnoe vielfach auf lokalen Gefäßspasmen beruht. Sie ist demnach der Ausdruck derselben Vorgänge, die für die transitorischen Amaurosen und transitorischen Hemiplegien der Nierenkranken ohne objektiven anatomischen Befund verantwortlich zu machen sind, der Vorgänge, die auch das starke Schwanken des arteriellen Blutdruckes im Frühstadium vieler Nierenerkrankungen, besonders der Sklerosen mit Hypertonie hervorrufen. Diese Form der Dyspnoe kann dementsprechend nicht nur im Spätstadium, sondern schon im Frühstadium der Krankheit auftreten, so lange von schweren Störungen der Nierenfunktion, von Niereninsufficienz, noch keine Rede ist. Es empfiehlt sich deshalb, diese Form der Dyspnoe als „cerebrales Asthma der Hypertoniker“ zu kennzeichnen. Diese Form der Dyspnoe hat offenbar Neigung, in den periodischen Typus der Atmung überzu-

1) C. G. Douglas u. J. S. Haldane, Journ. of Physiol. 45, 1912, S. 235

gehen. Das bei schweren Fällen cerebralen Asthmas auftretende Lungenödem bedarf noch der Aufklärung. Als Zeichen von primärer Herzschwäche kann es jedenfalls nicht wohl gedeutet werden.

Herrn Professor von Romberg verdanken wir den Hinweis, daß schon O. Rosenbach[1]) das klinische Krankheitsbild der cerebralen Dyspnoe als eigene Form der Schweratmigkeit betont und abzugrenzen versucht hat. Seine Schilderung der klinischen Erscheinungen spricht für die Güte seiner Beobachtung, die sich bei der Abgrenzung und Erklärung des Krankheitsbildes nicht auf die seitdem neu gewonnenen theoretischen Vorstellungen und auf naturwissenschaftlich exakte Untersuchungen stützen konnte und deshalb nicht die ihr gebührende Beachtung zu finden vermochte. Rosenbach bezieht die cerebrale Form der Dyspnoe auf durch Venenstauung im Hirn bedingte psychische Angstzustände (S. 106) und betrachtet sie als häufigen Vorboten einer späteren Gehirnerkrankung, häufiger einer Erweichung als einer Blutung (S. 296). Eine Beteiligung des Herzens lehnt er ab und bezeichnet dieses Asthma als Störung der Regulation, aber nicht als Zeichen des Sauerstoffmangels, der die Ursache des wahren Herzasthmas bilde. Ähnliche Erscheinungen habe er auch bei Paralytikern und Epileptikern beobachtet (S. 298 und 358). Auf S. 610 betont er nochmals die eigentümliche als Folge der bloßen Zirkulationsstörung im Gehirn auftretende Form asthmatischer Beschwerden, das cerebrale Asthma, das durch enorme Angstgefühle bei Abwesenheit aller sonstigen Symptome von Atmungs- und Herzinsufficienz, wie Dyspnoe, Cyanose u. dgl. gekennzeichnet ist und gewöhnlich nicht in beschleunigter, sondern in sehr vertiefter Atmung seinen Ausdruck findet. Im Anschluß hieran bespricht er die periodische Atmung.

Die hämatogene Hyperpnoe beruht also primär auf einer Veränderung der Blutzusammensetzung, deren wesentlichstes Kennzeichen die Hypokapnie ist. Diese Hypokapnie führt primär zu einer Veränderung der Blutreaktion im Sinne einer Verschiebung nach der sauren Seite. Sekundär ist eine Kompensation dieser Reaktionsänderung durch Überventilation und entsprechende Senkung der Kohlensäurespannung möglich. Die Blutreaktion wird nach Eintritt der Kompensation wieder normal. Bei der zentrogenen, cerebralen Überventilation ist primär die Zusammensetzung des Blutes ungeändert, jedenfalls besteht in typischen Fällen zunächst keine Hypokapnie. Das primäre ist vielmehr die erhöhte Tätigkeit des Atemzentrums, sei es durch Zunahme seiner Erregbarkeit, oder durch Asphyxie infolge allgemeinen oder lokalen Sauerstoffmangels. Die Hyperventilation führt primär zu einer Senkung der Kohlensäurespannung. Die Ausschwemmung der Kohlensäure ohne Än-

1) O. Rosenbach, Krankheiten des Herzens. Wien u. Leipzig 1897.

derung der verfügbaren basischen Valenzen verschiebt primär die Blutreaktion nach der alkalischen Seite. Haggard und Henderson[1,2]) vertreten nun die Auffassung, daß gesetzmäßig diese abnorm alkalische Reaktion des Blutes infolge von primärer zentrogener Überventilation kompensiert werde, indem sekundär Alkali aus dem strömenden Blute verschwinde, so daß schließlich ebenfalls eine Hypokapnie des Blutes entstehe. Die Hypokapnie ist also bei dieser Form der Dyspnoe der sekundäre, kompensierende Faktor. Der Unterschied zwischen haematogener und zentrogener Überventilation bestünde demnach nicht in dem Endzustande. Dieser wäre vielmehr identisch: beidemale Hyperventilation und Hypokapnie. Aber bei hämatogener bzw. renaler Störung führe der Weg zu diesem Endzustand primär zur Hypokapnie mit abnorm saurer Blutreaktion, sekundär kompensatorisch zur Überventilation, Herabsetzung der Kohlensäurespannung und Wiederherstellung der normalen Blutreaktion. Bei der zentrogenen Störung führe der Weg primär zur Überventilation, Herabsetzung der Kohlensäurespannung und dadurch zu abnorm alkalischer Blutreaktion bei normaler Kohlensäurekapazität, Eukapnie des Blutes. Sekundär, kompensatorisch werde dann Alkali aus dem strömenden Blute entfernt, die Kohlensäurekapazität des Blutes herabgesetzt und durch diese sekundäre Hypokapnie die normale Blutreaktion wiederhergestellt.

Diese Auffassung wird von den amerikanischen Autoren durch Beobachtungen bei der Hypokapnie nach oberflächlicher Äthernarkose begründet und auf die Überventilation bei Sauerstoffmangel übertragen. Bei unseren Nierenkranken mit zentrogener Überventilation jedoch besteht dieses Gesetz der amerikanischen Autoren nicht zu Recht. Unter allen Fällen mit abnorm basischer Blutreaktion und Überventilation befinden sich nur zwei, bei denen Hypokapnie des Blutes vorhanden ist (Fall 26 und 43). Von diesen beiden Fällen ist es für Fall 26 direkt nachweisbar, daß die Hypokapnie das Primäre ist, die Überventilation war zuerst gerade so hochgradig, daß die normale Blutreaktion gewahrt wurde (18. Mai 1917). Dann verschob sich die Blutreaktion sogar nach der sauren Seite, die Hypokapnie wurde dekompensiert (5. Juni 1917). Erst gegen Ende des Lebens kam zu der ursprünglich rein

1) Y. Henderson u. H. W. Haggard, Journ. of biol. Chem. 33, 1918, S. 345.

2) H. W. Haggard u. Y. Henderson, Journ. of biol. Chem. 39, 1919, S. 163.

hämatogenen Überventilation sekundär eine übermäßige Tätigkeit des Atemzentrums mit Überkompensation hinzu (25. September 1917). Bei Fall 43 läßt sich der Beweis, daß die Hypokapnie primär durch die Nierenerkrankung bedingt, hämatogen ist, nicht direkt erbringen. Aber die Hypokapnie ist so geringfügig, daß der Fall zur Entscheidung der Frage nicht herangezogen werden kann. Dem stehen aber 16 Fälle gegenüber (Fall 15—22, bei letzterem nur die zweite Beobachtung, und Fall 35—42), bei denen die Überventilation nicht zu Hypokapnie des Blutes geführt hat. Im Gegenteil findet sich bei 5 Fällen (22, 35, 36, 37, 38) eine z. T. sehr beträchtliche Hyperkapnie trotz teilweise sehr starker Überventilation (vgl. die arteriellen Punkte der Fälle 35, 37, 39). Von einer sekundären kompensatorischen Entfernung basischer Valenzen aus dem Blute kann in diesen Fällen keine Rede sein. Haggard und Henderson machen keine Angaben, auf welchem Wege die überschüssigen basischen Valenzen aus dem Blute entfernt werden. Sollte dabei die Niere eine Rolle spielen, was theoretisch wahrscheinlich ist, so ließe sich der Unterschied in der Blutreaktion bei der zentrogenen Hyperventilation Nierenkranker gegenüber dem Verhalten bei Narkose und Sauerstoffmangel vielleicht als Niereninsufficienz erklären. Doch fehlen alle Tatsachen, die eine Entscheidung dieser wichtigen Frage ermöglichen würden.

Zusammenfassung.

Bei 21 Nierenkranken wurde gleichzeitig die Kohlensäurebindungskurve des Blutes und die Kohlensäurespannung der Alveolarluft festgestellt und aus beiden Bestimmungen die aktuelle Reaktion des arteriellen Blutes ermittelt (31 Bestimmungen).

Bei leichten Nierenstörungen liegt diese Reaktion ebenso wie bei Gesunden zwischen den Wasserstoffzahlen 7,30 und 7,40 und nähert sich 7,33.

Bei zahlreichen Nierenkranken mit erniedrigter Kohlensäurebindungskurve (Hypokapnie) ist durch Überventilation die Kohlensäurespannung so weit herabgesetzt, daß die aktuelle Reaktion normal bleibt. Die Hypokapnie ist kompensiert. Für diese Fälle ist also die Gültigkeit der Reaktionstheorie der Atmungsregulation von Winterstein erwiesen.

In anderen Fällen von Hypokapnie jedoch bleibt die Überventilation aus oder ist nicht hochgradig genug, um die Hypokapnie völlig zu kompensieren. Die Blutreaktion wird nach der

sauren Seite verschoben, namentlich bei den Fällen mit besonders hochgradiger Hypokapnie.

Bei diesen Fällen mit Hypokapnie des Blutes ist die Dyspnoe durch die primäre Blutveränderung erklärt. Es handelt sich also um eine hämatogene Dyspnoe. Es erscheint richtig, ausschließlich für diese im Spätstadium als Ausdruck der Niereninsufficienz auftretende Dyspnoe durch Hypokapnie die Bezeichnung „urämische Dyspnoe“ vorzubehalten.

Diesen Fällen hämatogener Dyspnoe stehen zahlreiche andere gegenüber, bei denen hochgradige Überventilation mit starker Herabsetzung der Kohlensäurespannung besteht, obgleich die Kohlensäurebindungskurve eukapnisch oder sogar hyperkapnisch verläuft. Die Blutreaktion dieser Fälle ist nach der alkalischen Seite verschoben.

Die Überventilation dieser Fälle ist demnach im Gegensatz zu der hämatogenen als zentrogene aufzufassen. Wahrscheinlich beruht sie auf Asphyxie des Atemzentrums durch lokale Kreislaufstörungen. Diese Form der Dyspnoe ist also keine eigentlich urämische. Sie kann durch anatomisch nachweisbare Gefäßveränderungen, aber auch durch Gefäßspasmen hervorgerufen werden, also durch dieselben Veränderungen, die zu transitorischer Amaurose, transitorischer Hemiplegie und zu starkem Schwanken des arteriellen Blutdrucks führen. Diese Form der Dyspnoe kann schon im Frühstadium der Krankheit auftreten und wird zweckmäßig als „cerebrales Asthma der Hypertoniker“ bezeichnet. Sie hat Neigung, in den periodischen Atemtypus überzugehen.

Die Überventilation führt in diesen Fällen zentrogener Dyspnoe der Nierenkranken nicht zu sekundärer Herabsetzung der Kohlensäurebindungsfähigkeit des Blutes, wie es die Theorie von Haggard und Henderson für die zentrogene Hyperventilation als Gesetz formuliert.

Tuberkulosestudien II.

Ein Tuberkulosediagnostikum.

Von

W. Fornet,

Saarbrücken.

Obwohl jetzt fast 40 Jahre seit der Entdeckung des Tuberkelbacillus und mehr als 30 Jahre seit der Bekanntgabe des Tuberkulins durch Robert Koch vergangen sind, besitzen wir doch auch heute noch kein allgemein anerkanntes Verfahren zur spezifischen Diagnose oder zur spezifischen Behandlung der Tuberkulose. Wir haben es noch nicht gelernt, die spezifischen Eigenschaften des Tuberkelbacillus für die Erkennung, Verhütung oder Behandlung der Tuberkulose nutzbar zu machen. Fast könnte es scheinen, als ob der Tuberkelbacillus eine Ausnahme von dem biologischen Gesetz bildet, daß der in die inneren Gewebe eines höheren Organismus eingedrungene Parasit die Körpersäfte seines Wirtes nachweisbar umstimmt und als ob bei der Tuberkulose diejenigen Zustandsänderungen ausbleiben, die wir bei anderen Infektionskrankheiten als Immunitätsvorgänge zu bezeichnen gewohnt sind. Das Blutserum tuberkulöser Personen besitzt nach unseren bisherigen Kenntnissen keine besonderen charakteristischen Eigenschaften, die dessen Unterscheidung von dem Serum nichttuberkulöser Personen zuließen. Es gelingt auch bisher nicht, Tiere durch Injektion von Tuberkelbazillen vor einer nachfolgenden Infektion mit Tuberkelbazillen zu schützen und dem Serum derartig behandelter Tiere fehlt bisher die Eigenschaft, andere Tiere vor der Infektion mit Tuberkulose zu schützen oder gar von einer bereits bestehenden Infektion zu heilen. Alles Immunitätserscheinungen, die wir bei so vielen anderen Infektionskrankheiten tagtäglich beobachten können.

Und doch muß es auch bei der Tuberkulose eine Immunität geben. Die bekannten Beobachtungen von Nägeli in Zürich, von

Burkhardt in Dresden und von Necker in Wien sprechen dafür, daß über 90 % aller Erwachsenen mit Tuberkulose infiziert sind. Da aber nur die wenigsten von ihnen an Tuberkulose erkranken und da von allen Menschen nur etwa 10 % an Tuberkulose sterben, muß bei den übrigen 80 % eine Tuberkuloseimmunität vorhanden sein, die so stark ist, daß sie klinische Erkrankung und Tod trotz voraufgegangener nachweisbarer Infektion mit Tuberkelbazillen wirksam verhindert. Wer einmal die fast wunderbaren und vollständigen Heilungen von Tuberkulose und besonders von chirurgischer Tuberkulose bei Rollier in Leysin und anderwärts unter dem Einfluß des Höhenklimas gesehen hat, der kann an der Möglichkeit, bei Tuberkulose willkürlich eine Immunität hervorzurufen, nicht mehr zweifeln.

Wenn wir diese Immunität mit unseren bei anderen Infektionskrankheiten bewährten Methoden bisher nicht nachweisen noch willkürlich hervorrufen können, so sollte man erst in letzter Linie an die Möglichkeit denken, daß der Tuberkelbacillus tatsächlich eine Ausnahme von den anerkannten biologischen Immunitätsgesetzen bildet. Man sollte viel eher mit der Wahrscheinlichkeit rechnen, daß wir bisher beim Tuberkelbacillus noch nicht gelernt haben, die richtige Technik anzuwenden, um die auch für ihn gültigen Immunitätsgesetze an ihm selbst demonstrieren zu können. Die ersten Versuche in dieser Richtung liegen weit zurück. Im Jahre 1898 teilte S. Arloing (1) mit, daß seine homogene Kultur von Tuberkelbazillen durch das Serum tuberkulöser Menschen und Tiere in spezifischer Weise agglutiniert würde. v. Behring u. Romberg (2) suchten dieses Verfahren durch Einführung einer „Testflüssigkeit“ zu verbessern, auf deren weitere Vervollkommnung dann Robert Koch (3) viel Arbeit verwendet hat. Das Ergebnis der Serumuntersuchungen mit diesen und anderen Agglutinationsflüssigkeiten war aber so unbefriedigend, daß Robert Koch sie selbst zur Frühdiagnose der Tuberkulose als ungeeignet bezeichnet hat. In der Tat ist denn auch die Agglutinationsprobe als Verfahren zur Erkennung und Beurteilung der Tuberkulose jetzt gänzlich verlassen worden. In Übereinstimmung damit wird die Agglutination bei Tuberkulose als diagnostisches Hilfsmittel von zwei auf diesem Gebiet so erfahrenen Autoren wie E. Löwenstein (4) und A. Calmette (5) auch jetzt noch grundsätzlich abgelehnt.

Nachdem wir uns aber früher in gemeinschaftlichen Arbeiten mit Porter (6) und Krencker (7) persönlich davon überzeugt hatten, daß der schwankende Opsoningehalt des Serums Tuberku-

löser ein charakteristisches Unterscheidungsmerkmal gegenüber nichttuberkulösem Serum darstellt, kamen wir auf die oben begründete Anschauung zurück, daß das bisherige Versagen der Agglutinationsprobe nicht in einer immunbiologischen Ausnahmestellung der Tuberkulose, sondern in der bisherigen Unvollständigkeit unserer Technik begründet ist.

Bei dem Tuberkelbacillus findet sich allerdings die Immunitätstechnik vor eine ganz besondere Aufgabe gestellt. Im Gegensatz zu den meisten anderen pathogenen Bakterien ist der Tuberkelbacillus mit einer Fettwachshülle ausgestattet, der er drei besondere Eigenschaften verdankt, und die sämtlich auf die schwere Durchlässigkeit dieser Fettwachshülle zurückzuführen sind: die Fettwachshülle ist wasserunlöslich und unbenetzbar, es ist daher unmöglich, mit Tuberkelbazillen ohne weiteres eine Emulsion herzustellen. Die Emulgierbarkeit eines Bakteriums ist aber eine Vorbedingung zur Gewinnung von brauchbaren Agglutinationsflüssigkeiten, welche durch das korrespondierende Immunserum spezifisch ausgefällt werden sollen.

Bisher sind bereits verschiedene Wege bekannt geworden, auf denen es gelingt, den Tuberkelbacillus trotz seiner Fettwachshülle zu einer Emulsion zu verarbeiten. Ferrán (8) erreichte dieses Ziel durch Gewinnung seiner homogenen Kultur, ebenso Arloing. Behring u. Romberg (2) suchten die Fettwachshülle der Tuberkelbazillen durch Alkalien aufzuschließen, Robert Koch wandte zu gleichem Zweck die mechanische Zerkleinerung an und Calmette u. Guérin (9) konnten nachweisen, daß der Tuberkelbacillus emulgierbar wird, wenn man ihn auf Glyzerin-Galle-Kartoffeln züchtet oder ihn im Achatmörser mit etwas Rindergalle, Eigelb oder Lecithin verreibt.

Durch die genannten Verfahren, deren Liste noch vervollständigt werden könnte, wurde nun zwar die für die Herstellung von Agglutinationsflüssigkeiten aus dem Tuberkelbacillus hinderliche Eigenschaft, sein Mangel an Emulgierbarkeit, beseitigt, aber seine beiden anderen ebenfalls der Fettwachshülle zuzuschreibenden unerwünschten Eigenschaften blieben erhalten: auch nach der auf die beschriebenen Arten erzielten Emulgierung blieb der Tuberkelbacillus fast unbeeinflußbar durch die Agglutinine tuberkulösen Serums und blieb auch weiterhin unfähig, von den Körpersäften des infizierten Organismus angegriffen und zu wirksamem Antituberkuloseserum verarbeitet zu werden. Die homogenen Kulturen von Arloing und Courmont wurden von tuberkulösem Serum höch-

stens in Verdünnungen bis zu 1:50 spezifisch agglutiniert und die Injektion der nach den genannten Verfahren homogenisierten Tuberkelbazillen war nicht imstande, bei Versuchstieren eine wirksame Immunität auszulösen.

Versuche, über die in späteren Mitteilungen berichtet werden soll, hatten uns nun zu der Überzeugung gebracht, daß die Fettwachshülle des Tuberkelbazillus kein Artmerkmal, sondern nur die Eigenschaft eines bestimmten Zustandes des Tuberkelbacillus ist. Nach unseren Versuchen ist die Fettwachshülle für das Leben des Tuberkelbacillus entbehrlich und die „nackten Tuberkelbazillen" besitzen tatsächlich alle antigenen und immunisatorischen Eigenschaften, die wir bisher vergeblich nur bei seiner säurefesten Erscheinungsform gesucht haben. Hier konnte man sie nicht finden, weil der Fettwachspanzer des Tuberkelbacillus den Flüssigkeitsaustausch zwischen seinem spezifischen Eiweiß und den ihn umgebenden Körpersäften auf ein Minimum reduziert. Der Fettwachsmantel des Tuberkelbacillus dient so der Erhaltung der Art, wie schon angedeutet, auf doppelte Weise: indem er die Zerstörung des lebenswichtigen Teils des Tuberkelbacillus durch die natürlichen Abwehrkräfte des Wirtsorganismus ungemein erschwert und indem er den Übertritt von spezifisch antigenen Eiweißstoffen des Tuberkelbacillus in den Wirtsorganismus nahezu unterbindet, wodurch die Ausbildung von wirksamen Immunstoffen im Wirtskörper hintangehalten wird. Neben dem Vorteil, den die Fettwachshülle so für den Tuberkelbacillus mit sich bringt, bedeutet sie aber gleichzeitig für ihn auch einen Nachteil, indem sie sein Wachstum und seine Vermehrung in außerordentlichem Maße verlangsamt. Das im Gegensatz zu der kurzen Generationsdauer der meisten Bakterien stehende, außerordentlich langsame Wachstum des Tuberkelbacillus ist ja allgemein bekannt und wurde bisher ebenfalls als für ihn charakteristisch gehalten, tatsächlich ist es aber, ebenso wie die Säurefestigkeit, nur eine Funktion seiner entbehrlichen Fettwachshülle. Raubt man diese dem Tuberkelbacillus, so wachsen die Tuberkelbazillen genau so wie die meisten anderen Bakterien in wenigen Stunden.

Nachdem wir einmal die akzessorische Natur der Fettwachshülle erkannt hatten, lag der Gedanke nahe, den Tuberkelbacillus unter Schonung seines spezifischen Plasmas nach Möglichkeit von ihr zu befreien und ihm so die drei durch den Fettwachsmantel geraubten Eigenschaften wiederzugeben: die Emulgierbarkeit, die Beeinflußbarkeit durch Immunserum und die Fähigkeit, zur Bildung

wirksamer Antikörper anzuregen. Hierzu mußten wir uns eines Mittels bedienen, das einerseits die Fettwachshülle energisch angriff, andererseits aber das spezifische Eiweiß des Tuberkelbacillus möglichst unberührt ließ. Alkalien, Säuren und mechanische Zertrümmerung sind hierzu natürlich ungeeignet. Beide Forderungen werden aber in nahezu idealer Weise durch dampfförmigen Äther erfüllt. Bearbeitet man eine Aufschwemmung von Tuberkelbazillen mehrere Stunden lang bei etwa 40° mit Ätherdampf, so wird ein erheblicher Teil der Fettsubstanzen des Tuberkelbacillus gelöst und bildet auf der Oberfläche der durch die Ätherdämpfe dauernd in starker Wallung gehaltenen Aufschwemmung eine dicke Rahmschicht. Nach Verjagen des Äthers bildet die zurückbleibende Emulsion die Grundlage für eine brauchbare Agglutinationsflüssigkeit. Das so gewonnene „Tuberkulosediagnostikum“ (10) stellt eine äußerst stabile, ziemlich dichte Emulsion von Tuberkelbazillen dar, die infolge von Auflockerung ihres Fettwachsmantels einen Teil ihrer Säurefestigkeit eingebüßt und dafür eine erhöhte Beeinflußbarkeit durch die spezifischen Immunstoffe tuberkulösen Serums eingetauscht haben. Die Ätherisierung der Tuberkulosekulturen erfolgt in dem von uns früher veröffentlichten (11) Apparat.

Das beschriebene „Tuberkulosediagnostikum“ wird von dem Serum Tuberkulöser spezifisch agglutiniert, und zwar in Serumverdünnungen bis zu 1:500 und mehr. Es ist ohne weiteres einzusehen, daß eine Agglutinationsflüssigkeit mit einer derartigen Aktionsbreite mehr Aussicht hat, die spezifischen Unterschiede zwischen tuberkulösem und normalem Serum deutlich hervortreten zu lassen, als etwa die homogene Tuberkulosekultur von Arloing-Courmont, bei der Serumverdünnungen von 1:50 bereits unwirksam sind, einerlei ob sie von Tuberkulösen oder von Gesunden herstammen.

Die Handhabung des „Tuberkulosediagnostikums“ ist denkbar einfach und lehnt sich an die des Ficker'schen Diagnostikums bei Typhus an. Die Beurteilung erfolgt makroskopisch.

Bisher wurden 132 Tuberkulöse und 44 Nichttuberkulöse mit dem Diagnostikum untersucht.[1]) Dabei ergab sich bei 93 % der Tuberkulösen eine positive und bei 95 % der Nicht-Tuberkulösen eine negative Agglutination. Sollte sich dieses Ergebnis auch an einem erheblich größeren Material bestätigen, so hätten wir in

1) Anmerkung bei der Korrektur: Inzwischen ist die Zahl der mit dem Diagnostikum untersuchten Fälle auf ca. 1000 gestiegen.

dem Diagnostikum ein wertvolles Hilfsmittel für die Diagnose der Tuberkulose zu erblicken.

Über Einzelheiten der Tuberkuloseagglutination mittels des Diagnostikums, über seine praktische Anwendung und seine klinische Brauchbarkeit wird von anderer Seite berichtet werden. Bevor die Grenzen der Leistungsfähigkeit des Tuberkulosediagnostikums und die klinische Bewertung des mit ihm ermittelten Agglutinationstiters endgültig festgelegt werden können, werden noch viele Tausende von Beobachtungen an Gesunden und Kranken angestellt und kritisch gesichtet werden müssen.

Besonders vorteilhaft würde dabei ein Vergleich mit der in Deutschland leider noch wenig geübten, aber in Frankreich schon an Zehntausenden von Fällen erprobten Komplementbindungsmethode nach Besredka (12) sein. Die Komplementbindungsmethode als solche ist ja schon vielfach Gegenstand der Untersuchung bei Tuberkulose gewesen. Diagnostisch hat sie sich bisher nicht als brauchbar erwiesen. Hierin kann aber kein genügender Grund dafür erblickt werden, daß die Komplementbindungsmethode nach Besredka bei uns einfach mit Stillschweigen übergangen wird, wie das bisher der Fall gewesen ist. Denn Besredka's Verfahren weist gegenüber den bisher angewandten Methoden einen prinzipiellen Unterschied auf.

Besredka verwendet für die Komplementbindungsmethode ein besonderes Antigen, nämlich Tuberkelbazillen, die auf dem von ihm und Jupille (13) angegebenen Eiernährboden gewachsen sind. Erinnert man sich nun der schon oben erwähnten Beobachtung Calmette's, daß Tuberkelbazillen durch Zusatz von Eigelb und Lezithin emulgierbar gemacht werden, dann versteht man warum das Tuberkuloseantigen Besredka's unter allen anderen bisher für die Komplementbindung empfohlenen Tuberkuloseantigenen eine besondere Stellung einnimmt und eine besondere Beachtung verdient. Die unter dem Einfluß des Eigelbs und Lezithins einsetzende Emulgierbarkeit des Tuberkelbacillus ist nach unserer weiter oben dargelegten Auffassung ein Zeichen für die Lockerung der Fettwachshülle des Tuberkelbacillus. Diese Lockerung bringt es nun mit sich, daß das daraus hergestellte Antigen dem Einfluß der komplementbindenden Antikörper im tuberkulösen Serum viel leichter zugänglich ist, als alle bisher für diesen Zweck hergestellten und nur aus hochgradig säurefesten Tuberkelbazillen bestehenden Antigene.

So erklären sich die guten diagnostischen Resultate, die wohl

lle Beobachter bei der Komplementbindungsmethode nach Besredka festgestellt haben. So erzielten beispielsweise Debains nd Jupille (14) damit unter 580 klinisch genau untersuchten ersonen eine positive Komplementbindung bei 90,6 % der Tuberkulösen und eine negative bei 96,8 % der Gesunden, während bei Kranken ohne klinisch nachweisbare Tuberkulose die Reaktion in 7,3 % der Fälle positiv ausfiel.

Ein Vergleich mit diesem so vielfach praktisch erprobten Verahren der Komplementbindung nach Besredka wird uns am hesten einen brauchbaren Maßstab für die richtige Bewertung es Tuberkulosediagnostikums liefern. Soviel scheint aber schon tzt festzustehen, daß eine positive Agglutination (1 : 60 und darber) für, eine negative gegen Tuberkulose spricht, daß der Agglutinationstiter mit der Schwere der Krankheit ansteigt, um erst vor em Exitus wieder zu fallen und endlich, daß sich die aktive uberkulose von der inaktiven meist durch ein Schwanken des gglutinationstiters unterscheiden läßt.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht der Dankbarkeit, Herrn Dr. Christensen für seine unermüdliche und wertolle Mitarbeit, sowie allen denjenigen auch an dieser Stelle zu anken, die uns durch ihre tatkräftige Hilfe und durch Überlassung on Material bei unseren Untersuchungen in so freundlicher Weise nterstützt haben.

Literatur.

1. Arloing, S., Compt. rend. des l'acad. de sciences 9. Mai 1898 — 2. Romberg, Münch. med. Wochenschr. 1902 (cit. nach E. Löwenstein). — 3. Koch, R., eutsche med. Wochenschr. 1901. — 4. Löwenstein, E., Vorlesungen über uberkulose, Gustav Fischer, Jena 1920. — 5. Calmette, A., La Tuberculose, asson et Cie, Paris 1920. — 6. Fornet, W. u. Porter, A. E., Zentralbl. f. akt. Abt. I. Orig. 51, 1909, S. 138. — 7. Fornet u. Krencker, Deutsches rch. f klin. Med. 97, 1909, S. 282. — 8. Ferran, J., Compt. rend. de l'acad. es scienc. 11. Okt. 1897. — 9. Calmette u. Guérin, cit. nach Calmette 365. — 10. Fornet, W., Zur Serodiagnostik der Tuberkulose. 33. Kongr. inn. med. Wiesbaden 18.—21. April 1921. — 11. Fornet, W., Centralbl. f. Bakt. bt. I., Orig. 87, 1921, H. 1. — 12. Besredka, A., Zeitschr. f. Immunitäts f. Orig. , 1914, S. 77. — 13. Besredka u. Jupille, Ann. Inst. Pasteur 1913, S. 1069 1914, S. 576. — 14. Debains u. Jupille, Ann. Inst. Pasteur, April 1915.

Aus der inneren Abteilung des städt. Krankenhauses Augsburg (Prof. Fr. Port).

Über akute, diffuse, interstitielle Myokarditis.

Von

Dr. **A. Hafner.**

(Mit 2 Abbildungen.)

Auf die Bedeutung der im Interstitium des Herzmuskels sich abspielenden Entzündungsprozesse im Anschluß an Infektionskrankheiten hat wohl als erster Hayem aufmerksam gemacht.

Später hat E. v. Romberg das Krankheitsbild der interstitiellen Myokarditis nach Diphtherie, Scharlach, Typhus abdominalis vom klinischen und pathologisch-anatomischen Standpunkt aus eingehend beleuchtet und zu einem abgerundeten Ganzen zusammengefügt.

Eine Sonderstellung im Krankheitsbild der interstitiellen Myokarditis sowohl durch das primäre und isolierte Erkranken des Myokards, wie durch das kryptogenetische Auftreten der Infektion (Förster) nehmen nun eine Reihe von Fällen ein, die von Rindfleisch, Freund, Fiedler, Carpenter, Sellentin, Saltykow und Förster beschrieben sind. Fiedler, der 4 Krankheitsfälle beobachtete, schlägt für die Erkrankung den Namen „akute, interstitielle Myokarditis“ vor, während sie Sellentin mit Rücksicht auf das isolierte Vorkommen im Myokard „isolierte, interstitielle Myokarditis“ benannte.

Die Krankheit wurde, soweit mir die Literatur bekannt ist, einmal beim Kinde (Förster), in den übrigen Fällen bei Erwachsenen meist im 2. und 3. Jahrzehnt beobachtet.

Klinisch begann die Krankheit meist mit Schüttelfrost, Erbrechen, Dyspnoe. Schon nach wenigen Tagen fiel das Fieber ab, es traten in einigen Fällen Krämpfe auf, deren Dauer nach Fiedler 5—6 Sekunden betrugen. Erscheinungen von seiten des Herzens traten oft ganz in den Hintergrund. Einige Autoren be-

richten über Schmerzen in der Gegend des Sternums. Wo Herzstörungen beobachtet wurden, bestand meist Arythmie, Pulsfrequenz von 120—150, in einem Fall Fiedler's auch Bradykardie (36).

Im allgemeinen erfolgte zwischen dem 6. und 10. Tage der Exitus, in mehreren Fällen unmittelbar nach einem Krampfanfall. Nur Steffen (zit. nach Förster) berichtet über einen Fall von „akuter idiopathischer Myokarditis" bei einem 40jährigen Herrn, dessen Verlauf 5—6 Wochen betrug.

Die Diagnose konnte gewöhnlich erst bei der Autopsie gestellt werden. Ein klinisch ähnlicher Fall von mehrwöchiger Dauer kam im vorigen Sommer am hiesigen Krankenhause zur Beobachtung.

Es handelte sich um eine 26jährige Köchin, die als Kind Diphtherie durchgemacht hatte; sonst sei sie nie ernstlich krank gewesen. Im März 1920 habe sie wegen „Grippe" 8 Tage lang das Bett hüten müssen. Seit dieser Zeit sei sie herzleidend, sie habe häufig Herzklopfen, nach geringer Anstrengung starke Atemnot. Seit kurzer Zeit auch Schwindel, Flimmern vor den Augen, so daß sie während der Arbeit häufig ruhen müsse.

Aufnahme am 7. Mai 1920.

Körperlicher Befund: 26 Jahre altes Mädchen in mittlerem Ernährungszustand. Deutliche Cyanose im Gesicht und an den Extremitäten. Nirgends Ödeme. Atmung frequent, oberflächlich. Ängstlich.

Lunge: o. B. Herz: Relative Grenze rechter Sternalrand, oberer Rand der 3. Rippe, Mammillarlinie. Töne laut, kein Geräusch hörbar. Die Aktion ist bei der Aufnahme sehr beschleunigt, nicht zählbar. Puls klein, unregelmäßig und ungleichmäßig. Abdomen o. B. Temperatur 38,3 axillar. Nach einigen Stunden betrug die Pulsfrequenz 134 Schläge p. d. M.

Auf Digitalis bei absoluter Bettruhe rasche Besserung. Schwinden der Cyanose tags darauf; am 8. Mai hatte Patientin frühmorgens einen schweren, krampfähnlichen Anfall von Dyspnoe von kurzer Dauer. Sie sei dabei bewußtlos gewesen, habe um sich geschlagen, auf Anrede nicht reagiert; am 9. Mai wiederum Anfall von hochgradiger Atemnot mit Cyanose. Pulsfrequenz 140, Puls kaum fühlbar. Nachts Auftreten von Singultus, wiederholtes Erbrechen von gallig gefärbter, wässeriger Flüssigkeit. Digalen. Am 11. Mai 1920 betrug die Pulsfrequenz 92 bei besserem Allgemeinbefinden. Herz: Spitzenstoß im 5. ICR. außerhalb der Mammillarlinie. Aktion sehr unregelmäßig. Extrasystolen. Pulsus inaequalis et irregularis. Blutdruck 95 RR.

Am 16. Mai. Ständig normale Temperatur. Pulsfrequenz ständig zwischen 90 und 100. Herzaktion und Puls unverändert. Strophantin.

Am 26. Mai. Herzaktion regelmäßig. Keine Extrasystolen mehr. Spitzenstoß unverändert. Temperatur dauernd zwischen 36,5 und 37,5 (axillar).

Am 2. Juni. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ. — Röntgenbefund: Leichte Verbreiterung des Herzschattens nach rechts und links. Mittleres Lungenfeld rinnenförmig eingeengt. Stauungslunge.

Am 11. Juni klagt die Kranke wieder neuerdings über Stechen in der Herzgegend. Untersuchungsbefund: Grenzen unverändert. Aktion regelmäßig. Keine Extrasystolen, kein Geräusch. Pulsfrequenz 92—96 Schläge in der Minute.

Am 12. Juni vormittags neuerdings Anfall von Dyspnoe mit hochgradiger Pulsfrequenz. Exitus letalis.

Sektionsbefund: Mittelgroße, weibliche Leiche, kräftiger Körperbau, mittelmäßige Muskulatur, ebensolches Fettpolster. Starke Cyanose der Haut und der Schleimhäute auch an den nicht abhängigen Körperteilen. Keine Narben am Körper wahrnehmbar.

Gehirnsektion wurde nicht vorgenommen. Brustkorb gut gewölbt, in den Pleurahöhlen keine Flüssigkeit. Beide Lungen etwas gebläht, den Herzbeutel nicht erheblich überlagernd. Lungen überall lufthaltig. Hilusdrüsen nicht erheblich vergrößert, auf der Schnittfläche schwarz.

Im Herzbeutel etwa 30 ccm klare, gelbe Flüssigkeit. Viszerales und parietales Blatt des Perikards überall glatt, spiegelnd.

Das Herz selbst ist größer als die Faust der Leiche, in den Herzhöhlen reichlich Cruor- und Speckgerinnsel. Mäßige Dilatation des rechten Vorhofs. Subepikardiales Fett über dem linken Ventrikel gering, über dem rechten Ventrikel und besonders dem rechten Vorhof reichlicher entwickelt. Mitralklappen an den Ansatzstellen der Sehnenfäden verdickt und milchig getrübt, von derber Konsistenz, schlußfähig. Die übrigen Klappen sind zart und schlußfähig. Endokard des linken Ventrikels trübe, teilweise verdickt. Vereinzelt sieht man bis stecknadelkopfgroße, gelblich-weiße Knötchen durchschimmern. Linker Vorhof nicht erweitert. Herzohren frei von Thromben. Myokard des linken Ventrikels $1^1/_2$ cm dick. Papillarmuskel und Trabekel hypertrophisch, auf der Schnittfläche von grau-weißer Farbe und derber Konsistenz. Myokard des rechten Ventrikels $^1/_2$ cm dick, erscheint auf verschiedenen Schnitten nicht verändert; dagegen zeigt der Muskel des linken Ventrikels von der Atrioventrikulargrenze beginnend bis zur Herzspitze an Intensität abnehmend eine graugelbe, zusammenhängende Zone mit zahlreichen hanfkorn- bis stecknadelkopfgroßen hellen, runden Herden, die bis ins Endokard hineinreichen. Der umgebende Muskel ist von guter Konsistenz, vielleicht etwas braun. Vorhofseptum nicht verändert, im Kammerseptum einige auf dem Durchschnitt grau weiße Herde. Die Leber ist groß, von deutlicher Zeichnung, dunkelbraunroter Farbe. Milz ebenfalls groß, derb, 17:9:4 cm, von fester Konsistenz. Beide Nieren groß, dunkelblaurot, prall, von deutlicher Zeichnung.

Die übrigen Organe bilden keinen besonderen Befund.

Mikroskopische Untersuchung: Es wurde eine Anzahl von Schnitten aus der Muskulatur des linken Ventrikels und des Kammerseptums teils hier im Krankenhaus, teils am patholog. Institut in München untersucht. Herrn Prof. Schmincke sei für die Liebenswürdigkeit, die Untersuchungen zu übernehmen, auch an dieser Stelle nochmals gedankt. Die Präparate wurden nach Mitteilung von Herrn Prof. Schmincke nach

van Gieson, Giemsa, Unna-Pappenheim, Bielschowsky und mit Hämatoxylin gefärbt, nachdem schon am hiesigen Krankenhaus eine Reihe von Schnitten auf Tuberkelbazillen und Spirochaeta pallida gefärbt und untersucht waren.

Es fanden sich in allen zur Untersuchung gekommenen Schnitten zellig entzündliche Infiltrate. Diese waren vorwiegend einkernige Rundzellen vom Charakter kleiner und mittelgroßer Lymphocyten. Ferner fanden sich ziemlich häufig rad-kernige Plasmazellen, polymorphkernige Leukocyten und unter diesen wieder zahlreiche eosinophile. Die Infiltrate fanden sich perivaskulär, gingen über in kleinere Herde, in denen auch eine Wucherung von Bindegewebszellen vorhanden war an einzelnen Stellen so, daß direkt Granulationsgewebsknötchen zur Ausbildung gekommen waren. Die Knötchen führten über zu größeren Einlagerungen im Muskelgewebe, die zentrale Nekrose zeigten. Um diese Nekroseherde herum fand sich Granulationsgewebe und darin zahlreiche, vielkernige Riesenzellen. An den Übergängen einiger dieser Riesenzellen in Muskelfasern, an der an einigen Riesenzellen noch zu beobachtenden Längs- und Querstreifung ließ sich unschwer deren myogene Natur nachweisen. In den nekrotischen Herden fanden sich reichlich Reste zerfallener Kerne in Form von Kernschutt, Bakterien waren in den nekrotischen Bezirken nicht nachweisbar. Histologische Diagnose: Akute, diffuse, interstitielle Myokarditis. (Siehe die beigefügten Mikrophotogramme.) Diese histologischen Verhältnisse fanden sich in der Muskulatur des linken Ventrikels, in den Papillarmuskeln und Trabekeln des linken und rechten Ventrikels und im Kammerseptum. Die rechte Herzwand, beide Vorhöfe und die Herzohren waren frei oder nur ganz geringfügig zellig infiltriert.

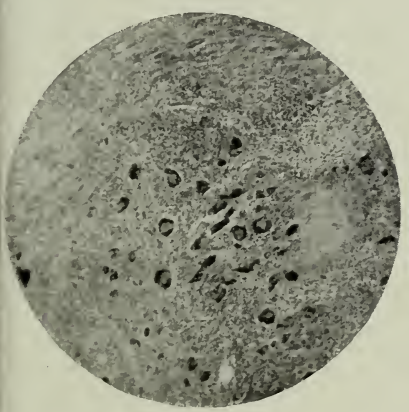


Abb. 1.

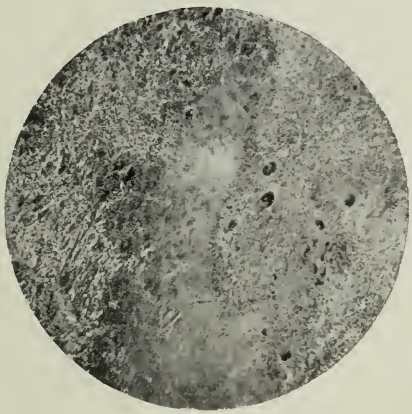


Abb. 2.

An den Muskelfasern selbst fand sich fettige Degeneration nur ganz vereinzelt. Wo der Muskel entartete, kam es zu einem Schwund der Längs- und Querstreifung, der Muskel wurde strukturlos, trüb, war gequollen. An manchen Stellen fand sich auch eine Vergrößerung der Muskelkerne mit intensiverer Färbbarkeit.

Die in der Literatur beschriebenen Fälle weisen analoge Verhältnisse auf. Makroskopisch war das Herz meist vergrößert, in einzelnen Fällen fand sich auch Dilatation der Ventrikel. Perikard, Endokard und Klappen waren stets frei. Die Herzwand war stets schlaff, weich, brüchig, die Farbe des Muskels blaß, grau, gelblich, gelblich-weiß, sein Aussehen fleckig. Vereinzelt fanden sich auch prominierende, stecknadelkopfgroße Herde (Saltykow). Fiedler berichtet über Ekchymosen in der Muskulatur und im Perikard.

Mikroskopisch waren die Muskelfasern stets durch Zellanhäufungen auseinander gedrängt, oft so, daß sich ganze Herde bildeten, während an anderen Stellen die Zellinfiltration weniger stark in den Vordergrund trat. Doch fand sich bei genauer Durchsicht der mikroskopischen Präparate stets das gesamte interstitielle Gewebe infiltriert. Die Zellformen werden verschieden beschrieben. Meist fanden sich polymorphkernige Leukocyten, Lymphocyten, vereinzelt eosinophile Leukocyten, Plasmazellen und Fibroblasten mit Wucherung der Bindegewebszellen.

An den Gefäßen selbst fanden sich gewöhnlich keine krankhaften Veränderungen, nur Saltykow beobachtete Thrombenbildung in und um die Nekroseherde herum, weshalb er auch den Schluß zieht, daß die schädigende Noxe auf dem Blutwege ins Herzfleisch gelange.

Die Veränderungen an den Muskelfasern werden verschieden beschrieben. Es fanden sich Zerklüftung, Verlust der Querstreifung, Kernschwund, Zerfall in hyaline Schollen einerseits, andererseits wieder Vermehrung und Vergrößerung der Kerne.

Doch sind diese Veränderungen an den Muskelfasern von allen Autoren übereinstimmend als sekundäre Prozesse aufgefaßt worden, es springen doch nach Sellentin „die Wucherungs- und Infiltratsprozesse zu sehr in die Augen".

Um kurz auf die Histogenese einzugehen, sind es vor allem die Riesenzellen, die das Interesse fesseln. Fiedler und Saltykow haben in 3 Fällen deren Vorkommen beschrieben. Da die Zellen sich teils direkt als Fortsetzung der Muskelfasern, teilweise frei im nekrotischen Gewebe fanden, zweifeln die Autoren nicht an ihrer myogenen Herkunft. Bei spezifischer Myokarditis wurden sie häufiger beobachtet. Busse, Thorel, Baumgartner, Berblinger haben bei spezifischer Myokarditis deren myogene Entstehung durch verschiedene Färbemethoden nachweisen können, während Binder bei kongenital syphilit. Hepatitis und Oppenheimer bei Leberlues die Riesenzellen aus Parenchymzellen ableiten.

Auch ein Teil des Granulationsgewebes ist nach Untersuchungen von Oppel's, Busse's, von Huellen's und Baumgartner's myogener Herkunft.

Das Auftreten eosinophiler Leukocyten in interstitiellen Zellansammlungen sind von Aschoff und Kaufmann besonders am Diphtherieherzen beschrieben. Ihr gehäuftes Auftreten führte zur Aufstellung eines gesonderten Krankheitsbildes, der eosinophilen Myokarditis. Liebmann hat dieses Krankheitsbild weiterhin dahin präzisiert, daß er nur bei ausgesprochen herdförmiger Verteilung von eosinophiler Myokarditis spricht. Tanaka hat später eosinophile Zellen vor allem in den Herzen solcher Diphtheriekranker gefunden, die der Infektion erst spät erlegen waren und will daher in ihrem Auftreten ein Symptom subakut verlaufener Infektion sehen. Wulffius bringt das Auftreten eosinophiler Zellen mit Tuberkulose in Verbindung. Saltykow glaubt, daß es sich bei der akuten Myokarditis gewöhnlich nur um eine dichte Durchsetzung des Protoplasmas neutrophiler Leukocyten mit pseudoeosinophiler Granula handelt, die aus Zerfallsprodukten roter Blutkörperchen sich bilde.

Alle Versuche der Autoren, die Ätiologie der Erkrankung zu klären, sind ergebnislos verlaufen. Rindfleisch konnte zwar aus dem Muskel Kulturen von Staphylococcus pyogenes citreus züchten, doch glaubte Fiedler an eine Verunreinigung. Er stützt seine Ansicht dabei auf das Mißverhältnis zwischen dem klinischen Verlauf der Krankheit und dem bakteriologischen Befund.

Da die Erkrankung im Anschluß an Gelenkrheumatismus (Freund), Karbunkel und Fluor albus (Sellentin), Ulcus cruris (Fiedler), operierte Lymphdrüsen und Verbrennung (Saltykow) aufgetreten ist, dürfte deren infektiöser Ursprung wohl sicher sein. Auch in unserem Fall ist sie im Anschluß an eine fieberhafte Erkrankung, die die Patientin mit Grippe bezeichnete, aufgetreten. Sellentin dachte an einen bisher noch nicht bekannten Mikroorganismus, doch ist die Annahme einer rein toxischen Wirkung viel wahrscheinlicher, zumal auch das häufige bzw. regelmäßige Fehlen von Bakterien bei interstitieller Myokarditis nach Diphtherie, Typhus, Tuberkulose, Erysipel, Gonorrhoe und Lues für die toxische Natur der Erkrankung im Anschluß an diese Krankheiten spricht.

Literatur.

1. Fiedler, Über akute, interstitielle Myokarditis. Festschrift zur Feier des 50jährigen Bestehens des Krankenhauses Dresden 1899, II, 3. — 2. Rindfleisch, Ein Fall von akuter, diffuser Myokarditis. Inaug.-Diss. Königsberg 1898. — 3. Freund, Zur Kenntnis der akuten, diffusen Myokarditis. Berliner klin. Wochenschr. 1898, Nr. 49, 50. — 4. Sellentin, Akute, isolierte, interstitielle Myokarditis. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54, 298. — 5. Saltykow, Über diffuse Myokarditis. Virchow's Arch. 182. — 6. Förster, Über Myokarditis usw. Deutches Arch. f. klin. Med. Bd. 85. — 7. Steffen, Zur akuten Myokarditis Jahrb. f. Kinderheilk. N. F. 27. Bd. — 8. Aschoff, Zur Myokarditisfrage. Verhandl. der pathol. Ges. 1904. — 9. Anitschkow, Experiment. Untersuchungen über die Neubildung von Granulationsgewebe im Herzmuskel. Beiträge zur pathol. Anatomie 1913, 55. — 10. Busse, Über die Beteiligung der quergestr. Muskelfasern an der Myocarditis interstitialis. Deutsche med. Wochenschr. Ver.-Beilage 1902. — 11. Baumgartner, Spezifische, interstitielle Myokarditis. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie Bd. 18. — 12. Tanaka, Virchow's Arch. 207. — 13. Hübner, Deutsches Arch. f. klin. Med. 104.

Aus der II. med. Univ.-Klinik (Hofrat Ortner) in Wien.

Über den Katalasegehalt des Blutes und seine differentialdiagnostische Bedeutung.

Von

Dr. **E. Segall** und **M. Händel.**

Auf Anregung des Herrn Assistenten Dr. A. Luger der hiesigen Klinik führten wir nach einer Arbeit von van Thienen (1) über den Katalasegehalt des Blutes und seine differentialdiagnostische Verwertbarkeit bei Anämien Katalasebestimmungen durch.

Van Thienen stellt den Begriff des Katalaseindex von neuem auf, d. i. das Verhältnis der von ihm modifizierten Yolles'schen Katalasezahl zu der Millionenzahl der roten Blutkörperchen pro cmm und faßt seine abnorme Erhöhung als eigenes Symptom der perniziösen Anämie auf.

Wir arbeiteten im wesentlichen nach der von van Thienen modifizierten Permanganatmethode, die weiter unten genauer beschrieben wird. Um vom wechselnden Einfluß des Lichtes und der Temperatur möglichst unabhängig zu sein, ließen wir die Reaktion im Brutschrank bei 37° vor sich gehen. Wir verwendeten Kölbchen aus Jenaer Normalglas, da wir uns überzeugt hatten, daß die Glasqualität einen beträchtlichen Einfluß auf die Bestimmung ausübt.

Wir entnahmen aus der gereinigten Fingerbeere mittels einer Kapillarpipette 50 cmm Blut und übertrugen es in ein vorher mit 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung gefülltes Kölbchen. Von dieser gut aufgeschüttelten $1^0/_{00}$ Blutmischung wurden 10 ccm herausgenommen und mit genau 30 ccm einer ungefähr $1^0/_0$ Wasserstoffsuperoxydlösung 2 Stunden im Brutschrank stehen gelassen. Hierauf wurden 5 ccm herausgenommen und nach Zusatz von einigen Tropfen einer $50^0/_0$ Schwefelsäure mit einer Permanganatlösung titriert, die möglichst genau 3,7195 g $KMnO_4$ pro Liter enthielt (1 ccm dieser $KMnO_4$-Lösung entspricht 2 mg H_2O_2). Die Berech-

nung wollen wir an einem Beispiel erläutern. Wir stellten uns zunächst durch Verdünnen eine etwa 1% Wasserstoffsuperoxydlösung her und bestimmten ihren Gehalt, indem wir 5 ccm mit $KMnO_4$-Lösung titrierten, dabei verbrauchten wir, sagen wir, 26,45 ccm. 30 ccm der H_2O_2-Lösung entsprechen also 158,7 ccm $KMnO_4$-Lösung. Ebenso stellten wir fest, wieviel von den 30 ccm H_2O_2-Lösung nach 2 Stunden unzersetzt geblieben waren, indem wir 5 ccm in der oben beschriebenen Weise titrierten. Da diese 5 ccm den 8. Teil der im Kölbchen enthaltenen Menge (30 ccm H_2O_2-Lösung + 10 ccm Blutlösung) darstellen, mußten wir die Zahl der verbrauchten ccm $KMnO_4$-Lösung mit 8 multiplizieren, um die nach 2 Stunden noch vorhandene H_2O_2-Menge zu erfahren. Wenn wir also im genannten Beispiel nach 2 Stunden zum Oxydieren der 5 ccm 9,4 ccm der $KMnO_4$-Lösung verwendeten, so wären zum Titrieren der ganzen, unzersetzt gebliebenen H_2O_2-Menge 75,2 ccm $KMnO_4$-Lösung notwendig gewesen (8 mal 9,4). Die Differenz aus der der ursprünglich vorhandenen H_2O_2-Menge entsprechenden Zahl verbrauchter ccm $KMnO_4$-Lösung (in unserem Beispiel 158,7) und der der unzersetzt gebliebenen Menge (in unserem Falle 75,2) ergibt die der unzersetzten Menge von H_2O_2 entsprechende Zahl von ccm $KMnO_4$-Lösung, in unserem Falle also 83,5 (d. i. 158,7 weniger 75,2). Diese Zahl mit 2 multipliziert (da 1 ccm meiner $KMnO_4$-Lösung 2 mg H_2O_2 entspricht) und durch 10 dividiert (da wir 10 ccm Blutlösung verwendeten) ergibt direkt die Katalasezahl. Diese durch die Millionenzahl der roten Blutkörperchen pro ccm dividiert, in unserem Falle durch 4 840 000, ergibt den Katalaseindex, in unserem Falle also 3,4 (d. i. 16,7 durch 4,84).

Die Fähigkeit des Blutes, H_2O_2-Lösungen unter Bildung von freiem Sauerstoff zu zersetzen, ist im wesentlichen an die Erythrocyten gebunden, es haben aber auch mehrere der in Blutplasma gelösten Stoffe eine hemmende bzw. fördernde Wirkung auf die H_2O_2-Zersetzung. Harnstoff (2) hemmt die Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds schon in einer Konzentration von 0,04 ‰. Der Reststickstoffgehalt, der im wesentlichen von Harnstoff geliefert wird, hat im Serum eine Konzentration von ca. 0,3 ‰, die bei perniziösen Anämien bis auf 1,7 ‰ erhöht sein kann. (3) Fibrin oder ein Gewebsfetzen, der im Blute schwimmt (und der bei der tiefen Wunde, die gerade bei schwer Anämischen nötig ist, um Blut für die Erythrocytenzählung und die Katalasebestimmung zu bekommen, nicht sicher zu vermeiden ist) hat stark fördernde Wirkung. Schwach fördernde Wirkung haben Cl-Ionen. (4) Die anderen Blut-

bestandteile haben für unsere Frage weniger Interesse. Auch die Zeit, die vom Austritt des Blutes aus der Wunde bis zur Entnahme, sowie die Zeit, die vom Ansetzen der Blutmischung bis zum Zusetzen der H_2O_2-Lösung verstreicht, hat einen Einfluß auf die Größe der Katalasezahl.

Die in weiten Grenzen wechselnde Konzentration der verschiedenen Blutbestandteile läßt von vornherein konstante Beziehungen zwischen Katalasewirkung und der Zahl der morphologischen Bestandteile des Blutes nicht erwarten.

In Übereinstimmung mit den vorstehenden Überlegungen wird z. B. bei einer Nephritis mit Erhöhung des Reststickstoffgehaltes eine kleine Katalasezahl und ein kleiner Katalaseindex zu erwarten sein, bei Anämien müssen wir eine Verminderung der Katalasewirkung entsprechend der Erythrocytenabnahme und eine (scheinbar) vermehrte Katalasewirkung entsprechend dem oft erhöhten Reststickstoffgehalt erwarten. Im Gegensatze zu Ville und Moitessier(5) u. a., welche dem Serum an sich H_2O_2 zersetzende Kraft zuschreiben, konnten wir eine solche in ganz frischem Serum nicht finden, wohl aber in einige Zeit gestandenem. Wir kommen zu dem Schluß, daß außer der Hyperfunktion des einzelnen Blutkörperchens bei perniziösen Anämien im Sinne von Ehrlich und Nägeli auch noch andere Momente bei der H_2O_2-Zersetzung durch Blut in Betracht zu ziehen sind. Wir lassen eine Tabelle folgen, in der Katalasezahlen von Gesunden und Kranken enthalten sind.

Tabelle.

	Erythrocyten	Katalasezahl	Katalaseindex
A. Gesunde Männer.			
Dr. G.	5 190 000	18,6	3,5
Dr. W.	6 430 000	13,2	2
Dr. E. S.	4 840 000	16,6	3,4
cand. med. F. E.	5 285 000	19,2	3,6
„ „ R.	6 040 000	16,4	2,5
B. Gesunde Frauen.			
Schwester A.	5 170 000	10,4	2
„ H.	6 700 000	10,2	1,5
„ I.		8,4	
cand. med. F. S.	5 895 000	9,5	1,6
„ „ P. T.	6 465 000	15,1	1,4
„ „ P. Sch.	3 610 000	10,3	2,8
„ „ D. S.	4 115 000	18,4	4,4
„ „ E. L.	5 260 000	10,4	1,9
„ phil. S. Ue.	5 568 000	15,3	2,9

	Erythrocyten	Katalasezahl	Katalaseindex
C. Affektionen ohne Anämie.			
a) Männer.			
R. E., Nephritis, Mesaortit. luet. Ascites	3 340 000	12,8	3,7
T., Apicit., Cirrh. hep. Sigmoidit. Tbc. intest.?		12,0	
H. B., Ulc. Duod. Cholecystitis		12,3	
I. R., Colit. chr.	4 940 000	12,4	2,6
H, Ulcus parapyl., Pylorusstenose	5 008 000	28,6	5,7
T., Arterioskl. Schrumpfniere	4 510 000	10,6	2,3
N., Insuff. valv. mitr.	5 380 000	15,1	2,8
P., Ulc. juxtapyl.	5 830 000	9,2	1,6
V. L., Myocard. acuta		13,5	
P., Insuff. valv., aort. Atheroma, aort. Struma	4 600 000	4,3	0,9
H., Tbc. pulm. Ostit. fibr.	4 420 000	12,7	3,1
B., Myocard. chron. Cirrh. hep. mixta.		10,4	
D., Lues cerebrospin.		7,81	
S., Ulc. ventr.		14,9	
K. D., Ulc. duod.	5 300 000	14,5	2,7
I. H., Mitralinsufficienz, Atheroma aort.	4 400 000	14	3,1
G. S., Tumor der rechten Bauchgegend	5 830 000	10,2	1,8
I. K., Ulc. ventr.	5 312 009	11,8	2,2
F., Hemipleg. rud. dextra, encephalomalacia cerebr. arterioscl., Atheroma aort., Arterioscl., art. peripher. praecipue, art. ren.	4 800 000	12,6	2,6
P., Cholecyst. Sepsis, Pneumonie, Tumor lien. e malaria trop.	4 550 000	6,8	1,5
F. H., Pleurit. exsud.	5 255 000	10,2	1,9
A. S., Ulc. ventr., Cystopyel., Apicit., Bronchiektasie		10,8	
H., Ulc. ventr.		17,3	
P. D., Diabetes mell.	5 340 000	10,4	1,9
Dr. P. L., Gonit. Tuberculosa	6 380 000	16,5	2
b) Frauen.			
M. R., Peritonit. adhaes. chr. stenosis intest. t.	6 560 000	12,7	1,8
S., Cirrh. hep. Addison?	4 000 000	11,8	2,9
D. Carcinome mit Anämie (Männer).			
S., Ca. ventr.	3 730 000	18,7	5
D., Ca. ventr. subphren. Absceß	3 070 000	8,6	2,8
J. H., Lungenca.	3 800 000	14	3,7
K. W., Ca. prostat., perniciosaähnliches Blutbild	2 850 000	5,1	1,8
E. Anämien.			
a) Männer			
G., Ulc. ventr., postoperat. Pneumon., Anämie	2 680 000	15,7	4,9
C., Lues hep., Ict.	2 860 000	5,8	2

	Erythrocyten	Katalasezahl	Katalaseindex
V. F., Cystenniere (Rest-N 100 mg pro 100 ccm)	3 830 000	7,8	2
b) Frauen.			
M. Z., Chlorose	2 150 000	13,1	6,2
F. Leukämien.			
a) Männer.			
A., Leuc. lymph. Anämie, lymph. leuc. mediast. Intumesc., lymphogland. univ. Pleurit., Tumor hep. et lien.	2 001 000	10,4	3,3
b) Frauen.			
A. A., Myel. Leucämie	3 500 000	3,4	0,9
F. Perniciöse Anämien.			
a) Männer.			
J. P., Anaem. pernic.	1 600 000	8,2	5,1
W. K., „ „	1 820 000	4,2	2,7
b) Frauen.			
A. W., Anaem. pernic.	1 445 000	3,3	2,3
A. W., Nach Milzexstirpation	1 845 000	4,3	2,4
Ch. St., Anaem. pernic.	652 000	2,8	4,4
L. St., „ „	4 225 000	15	3,5
G., „ „ Befund durch Obduktion bestätigt	1 610 000	5,1	3,2

Zusammenfassung.

Wir finden bei Gesunden wohl entsprechend den bekannten Ernährungsverhältnissen in Österreich und unserer etwas abgeänderten Methodik kleinere Katalasezahlen als van Thienen. Die Katalasewerte bei Frauen sind nach unseren allerdings nicht sehr ausgedehnten Untersuchungen kleiner als bei Männern. Bei verschiedenen Krankheiten, besonders solchen, die mit Kachexie einhergehen, finden wir eine auffällige Verminderung der Katalasezahl.

Bei Anämien finden wir die Katalasezahlen, auch wo keine wesentliche Kachexie besteht stark vermindert, besonders bei perniziösen Anämien.

Was den Katalaseindex nach van Thienen betrifft, so ist derselbe bei perniziösen Anämien wohl manchmal, aber nicht immer abnorm erhöht. Dagegen findet sich abnorme Erhöhung des Katalaseindex bei Anämien von sicher nicht perniziösem Charakter.

Wir können also die abnorme Erhöhung des Katalaseindex nicht als ein konstantes, eigenes Symptom der perniziösen Anämie auffassen.

Literatur.

1. van Thienen, Über die perniziöse Anämie als eine selbständige Krankheit. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 131, 3. Heft, 1920. — 2. Hofmann, Experimentalchemie. — 3. Strauß in Noorden's Handbuch I, 1906. — v. Jaksch in v. Leyden's Festschr. Berlin 1902. — 4. Dammer, Handbuch der anorg. Chemie. — 5. Soc. Biol. 55, 1126.

Besprechungen.

1.

H. Braus, Anatomie des Menschen. 1. Teil. Bewegungsapparat. J. Springer, Berlin, 1921. Preis 96,— M. geb.

Viele von uns Ärzten werden den Bau des menschlichen Körpers so gelernt haben, wie er sich zusammensetzt aus den einzelnen Geweben, Organen und Organsystemen. Da das Studium am Toten getrieben wird, so beruhte für uns auch die Anatomie des Lebenden wesentlich auf der Zusammenordnung der toten Teile. Z. B. die Funktion der Gliedermuskeln wird abgeleitet aus den Möglichkeiten der Knochenbewegungen gegeneinander und den Ansatzstellen der Muskeln, die die Richtung des Muskelzugs angeben. Sie gewinnt dadurch leicht etwas Lebloses, Unnatürliches, in Wahrheit „Konstruiertes". M. E. haben wir deswegen auch so große Schwierigkeiten ein sicheres Urteil über die Faktoren zu gewinnen, die Knochen, Muskeln, Gelenke beeinflussend Art und Umfang einer Bewegung zustande kommen lassen. H. Braus behandelt im ersten Bande seiner Anatomie die Bewegungsapparate und baut dabei die Struktur jedes einzelnen funktionell wichtigen Körperabschnitts aus seinen, für den Arzt natürlich untrennbar zusammengehörigen Teilen: Knochen, Gelenken, Sehnen, Muskeln, Haut auf. Obwohl ich das Glück hatte Anatomie und Physiologie von Männern zu hören, die noch beide Wissenschaften gleichzeitig getrieben hatten, von Ludwig, His und Braune, ist mir doch durch die Braus'sche Form der Darstellung die Anatomie lebendig geworden — allerdings auch ungleich komplizierter als wir so leicht denken. Aber das hilft nichts. Denn uns Ärzten nützen nicht Schemata, wie es in der Natur sein könnte; wir müssen wissen wie es ist.

Nach einer allgemein-entwicklungsgeschichtlichen und allgemein-anatomischen Einleitung werden die Bewegungsapparate der dorsalen und ventrolateralen Rumpfwand, der oberen und unteren Extremitäten sowie des Kopfs dargestellt. Systematisch und topographisch sind für jede Region die einzelnen Bestandteile geschildert. Das für den Arzt so wichtige Problem: wie kommt unter verschiedenen Bedingungen die Stellung des Körpers und seiner einzelnen Teile zustande, wie entstehen die einzelnen Bewegungen, wird ausführlich und höchst lehrreich erörtert. Gerade dadurch lernen wir so viel, daß Braus topographisch gewissermaßen die ganze Gegend aufzeigt, an der sich ein Bewegungsvorgang abspielt. Denn der Arzt hat eben nicht Knochen mit Muskelansätzen und Muskelrichtungen vor sich, sondern den ganzen Körper. Gewiß geht

auch Braus zunächst noch von den einzelnen Teilen aus z. B. für eine Bewegung von den Muskeln, Gelenken, Bändern. Das ist als Grundlage unbedingt notwendig. Aber er bereitet überall schon die physiologische Anatomie der Zukunft vor, die alles bei einer Bewegung Beteiligte zusammenfassen wird. Jede Bewegung ist gegeben durch die Gesamtheit der Verhältnisse. Welche ungemein wichtige Rolle für diese Aufgabe z. B. gerade die durch Bänder und Muskeln gegebenen Spannungen und Hemmungen spielen und vor allem: wie verschiedene Muskeln und Muskelgruppen sich für einen Plan zusammen ordnen, sehen wir hier, soweit das bis jetzt möglich ist, dargestellt. Wenn es noch nicht angängig ist, werden die Grundlagen für die Aufgabe geschaffen. Wir innervieren ja nicht willkürlich Muskeln, sondern wir wollen eine Aufgabe erfüllen und hierfür machen wir, ohne zu wissen wie, eine Bewegung. Jede, auch die scheinbar einfachste, ist verwickelt und erfordert ebenso Innervationen wie Hemmungen mehrerer Muskeln. Die „Ruhe“ in Stellungen und Lagen ist nicht nur ein Ergebnis von Muskelinnervationen und ihrem Aufhören, sondern auch von höchst sinnreichen Balancierungen. Für das Studium des jetzt soviel behandelten Muskeltonus findet man in dem Buche mancherlei wichtige Hinweise.

Es schadet nichts, daß der Lernende den Stoff, so wie er hier in der ganzen Kompliziertheit des Zusammenwirkens von Organ und Organsystemen sich darbietet, sich etwas mühsam erobern muß. Er wird belohnt durch die Wirkungen frühzeitiger Übung und Erziehung, die Dinge nicht nur bildhaft vorzustellen, sondern auch funktionell tätig, bewegt zu denken. Das Übergewicht, welches die anatomische Bildung oft über das physiologische Denken bekommen hat, erschwert bei vielen Lernenden die Auffassung des pathologischen Geschehens. Braus zwingt die Phantasie seines Lesers von Anfang an, sich die Form nicht erstarrt, sondern veränderlich, nach festen Regeln fließend, also im Dienste der Leistung vorzustellen. So wird das Auge früh daran gewöhnt sich die Bequemlichkeit reiner Morphologie zu versagen und in jedem kleinsten Falle sich des ärztlich und biologisch allein Entscheidenden, des Verhältnisses von Struktur und Funktion bewußt zu werden. Wir erfahren hier im Überblick, wieweit auch die Anatomie mit ihren Mitteln in dieser Richtung vorzudringen vermag. Gewiß, es ist nicht wenig. Und doch ist noch ein weiter Weg. Beides werden Ärzte, die um das Verstehen von Erscheinungen bemüht sind, gleich lebhaft dankbar und begeistert empfinden, wenn sie die anregende Fülle dieses Werks, seiner Gedanken und seiner wunderschönen eindrucksvollen Bilder auf sich haben wirken lassen.

(L. Krehl.)

2.

H. Strauß, Nachkrankheiten der Ruhr. Samml. zwangl. Abhandl. aus d. Geb. der Verdauungs- u. Stoffwechselkrankheiten. VII. Bd. Heft 1/2. C. Marhold, Halle a. S., 1921. 61 S.

In Erweiterung seiner Ausführungen auf der Homburger Tagung gibt H. Strauß eine für praktisch-ärztliche Zwecke berechnete Übersicht über die Gesamtheit der Folgezustände der Ruhr, welche Nach-

krankheiten, intestinale und extraintestinale in recht anschaulicher Weise näher erörtert werden.

Bei ersteren unterscheidet er klinisch einen diarrhöischen und hyperalgetisch-spastischen Typus, welche Grundformen wiederum hämorrhagisch und anhämorrhagisch, febril und afebril, eupeptisch und hypopeptisch verlaufen. Topisch lassen sich allgemein prokto-sigmoiditische, typhlitische und diffus-kolitische Formen gegenüberstellen. Die Fernwirkungen bzw. extraintestinalen Nachwirkungen finden ihre Einteilung in: allgemeine Ernährungsstörungen, toxisch neurogene bzw. myogene und entzündlich metastatische Folgen. Das Hauptaugenmerk richtet der Verf. entsprechend seinen reichen Erfahrungen und Untersuchungen auf die Magenverhältnisse.

Unter 117 klinisch beobachteten Krankheitsfällen fand sich Gärungsdyspepsie in 10 %, Anacidität in 21 %, Subacidität in 29 %. Manche postdysenterische Magenbeschwerden sind jedoch pseudogastrisch (kologen, extrastomachal) oder funktioneller Art an Ulcus parapyloricum erinnernd.

Eine sehr übersichtliche Darstellung finden die prokto-sigmoskopischen und Röntgenbefunde, denen in Kürze die bakteriologisch-serologischen angereiht werden. Bei der Agglutination fordert er einen Titer von 1:100, womöglich 1:150, wobei er auch die feinflockige gelten läßt. Eine präzisere Heraushebung hätte das Kapitel Komplikationen: Fernwirkungen bzw. extraintestinale Nachkrankheiten verdient, insbesondere wie sich die einzelnen Organstörungen in ihrer Häufigkeit verhalten, hierbei hätten vor allem die Ruhrrheumatoide eine eingehendere Behandlung erfahren sollen und die so wichtigen Herzstörungen speziell Myocardschädigungen eine Besprechung verdient; Ähnliches gilt für die neurologischen und Augennachkrankheiten, welche allerdings mehr in das spezialistische Gebiet fallen.

Den Schluß bildet die Therapie der Nachkrankheiten, wobei insbesondere die endoskopische und chirurgische Behandlung näher dargestellt wird. Ein alphabetisches Register wäre erwünscht gewesen.

Strauß hat hiermit ein recht praktisches, rasch orientierendes Nachschlagsheftchen über dieses wichtige Thema geschaffen, das gerade jetzt in der Nachkriegszeit, wo die Ruhrfolgen eine so bedeutende Rolle spielen, willkommen sein wird. (A. Posselt, Innsbruck.)

3.

E. Feer, Diagnostik der Kinderkrankheiten. J. Springer, Berlin, 1921. 275 S. Pr. 40,— M.

Wenn ein Pädiater, von so reicher persönlicher Erfahrung wie Feer eine „Diagnostik“ veröffentlicht, dann darf man von vornherein annehmen, daß damit etwas „Besseres“ geboten wird. Und in der Tat — man wird in seinen Erwartungen nicht getäuscht. Was hier vorliegt ist mehr als eine Diagnostik im landläufigen Sinne. Es ist ein mit großer Liebe zur Sache niedergelegtes und mit meisterhafter Sorgfalt zusammengestelltes Bekenntnis eines ausgezeichneten Klinikers, das Vermächtnis eines äußerst zuverlässigen, feinen und originellen Beobachters. An gewissen scheinbaren Kleinigkeiten wird der Fernerstehende vermut-

lich achtlos vorübergehen, aber dem Zünftigen fallen sie sofort als „Eigenbau“ auf. Ich erinnere nur an die habituellen Stirnrunzeln bei Pylorusstenose, an das Glanzauge kongenitaler Luetiker, an das starke Aufsperren der Augen bei Pachymeningitis, an die Unterscheidung von Hunger- und Schmerzgeschrei bei Säuglingen. Und solche Feinheiten, die dem Buche vielfach eine stark persönliche Note verleihen, finden sich in großer Zahl. Feer hat die schlichte, klinische Beobachtung auf sein Schild geschrieben und ist sich darin seit jeher treu geblieben.

Indes wird auch der „Laboratoriumsdiagnose“ der gebührende Platz eingeräumt. Aber sie kommt grundsätzlich erst an zweiter Stelle. Zunächst das Bestreben das Krankheitsbild gewissermaßen jungfräulich auf sich einwirken zu lassen und mit einfachsten Mitteln zu entziffern, dann, vielleicht erst nach Tagen: Lumbalpunktion, Tuberkulin und Wassermann. Daß bei solchem Vorgehen der Blick mehr geschärft und den Verhältnissen, wie sie die Praxis draußen bietet, mehr Rechnung getragen wird, ist klar. Außerdem bereitet dem richtigen Feinschmecker das Fahren mit der Postkutsche u. U. größeren Genuß, als das Rasen mit dem Automobil. Das Ziel wird zwar, wenn es keine Panne gibt, schneller erreicht, aber die intimen Reize der Landschaft gehen verloren.

Zur Einteilung des Stoffes wählte Feer das didaktisch am besten bewährte semiotische Prinzip. Freilich muß man dabei den unvermeidlichen Nachteil mehrfacher Wiederholungen mit in Kauf nehmen. Aber für den Neuling wird es wohl nur von Nutzen sein, wenn er in verschiedenen Zusammenhängen an wichtige Dinge immer und immer wieder erinnert wird.

Anläßlich einer Neuauflage wird es vielleicht erwägenswert sein, folgendes nachträglich einzufügen: Im Ödemkapitel die Hand- und Fußrückenödeme bei Tetanie, bei den Larynxstenosen die allerdings seltene Laryngitis fibrinosa s. aphthosa, bei der Intoxikation den hochgehobenen Thorax, bei der Invagination die Purpura, bei der Pneumokokkenperitonitis den Herpes, beim Ekzemtod das Frühjahr, bei den ruhrartigen Stühlen die eosinophilen Darmkrisen („intestinale Urticaria“) exsudativer Kinder und beim Mongolismus jenseits des Säuglingsalters das so häufige, aber m. W. bisher gar nicht gewürdigte Symptom der rauhen, tiefen, stets etwas heiser klingenden Stimme.

Ganz ausgezeichnet gelungen und glänzend reproduziert sind die zahlreichen (225) vom Autor selbst aufgenommenen photographischen Bilder. Sie werden nicht allein dem Lernenden, sondern auch jedem Lehrer der Kinderheilkunde, der im Besitze eines Projektionsapparates ist, vorzügliche Dienste leisten. (Moro, Heidelberg.)

4.

Ernst Kretschmer, Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten. Berlin, Springer, 1921, 192 S.

Kretschmer's Arbeit macht eine Quintessenz der modernen Psychiatrie nutzbar für eine allgemeine Konstitutionslehre. Das manisch-depressive Irresein und die Schizophrenie erscheinen hier lediglich als

die extremen psychopathologischen Zuspitzungen zweier in der großen Masse der „Normalen“ überall schon vorgebildeten Arten der Anlage: der cyklothymen und der schizothymen. Überall so auf den Schultern von Kräpelin und Bleuler stehend gelangt er zu einem umfassenden System der Temperamente, das von verhältnismäßig großer Einfachheit ist. Es greift, wie das der Antike, durch die psychische und die physische Welt hindurch, darin besteht formal betrachtet ein Vorzug und eine Faszination. Dieses gescheite, begabte, fruchtbare, anfechtbare, gefährliche und aufrüttelnde Buch ist voll anziehender und abstoßender Wirkungen. Es ist das Ergebnis eines schöpferischen Impulses zu einem System des Ganzen und einer geistvollen Konzeption. Darüber kann die äußerlich voranstehende induktive Methode nicht täuschen. Es beginnt mit einer statistischen Untersuchung von 85 Manisch-depressiven und 175 Schizophrenen auf ihren körperlichen Habitus: Körpermaße, Gesichtsmaße, Hautbeschaffenheit, Behaarung, Fettpolster und viele andere Dinge (mit Ausnahme der Bewegungen, also des gesamten Bewegungsausdrucks und der Physiologie). Sehr eindrucksvoll schält sich so ein psychophysischer Parallelismus heraus: eine Zuordnung „pyknischer“ gedrungener Körpertypen zur cyklothymen Gruppe, eine Zuordnung der asthenischen, athletischen und einiger dysplastischer Typen zur schizophrenen Gruppe. Von dieser Basis ausgehend hat Kretschmer sich mit dem Problem der Vererbung auseinanderzusetzen; wie fast alle neueren Konstitutionslehren muß er den Konstitutionsaufbau als phänotypische Auswirkung der Erbmasse erfassen. Körperbau und Psychose sind ihm nicht selbst in der Erbmasse gegebene Konstitution, sondern eben nur Teile ihrer phänotypischen Manifestierung.

Die Tatsache, daß Körperbau und Psychose durchaus nicht in einem so festen, klinisch gesetzmäßigen Verhältnis stehen, sondern manche Ausnahme- und Mischbeziehung zeigen, wird so formuliert, daß Körperbau und Psychose zwar affine Beziehung haben aber doch auch selbständig gehen können. „Legierungen“, „Überkreuzungen“, „Dominanzwechsel“ müssen herangezogen werden, um die stärker atypischen Fälle dem Grundschema angliedern zu können. Trotzdem, und damit erfolgt nun der Übergang zu der allgemeingültigen (nicht nur pathologischen) Temperamentenlehre, lassen sich Typen cykloider und Typen schizoider Familien herausgreifen. In diesem zweiten, ein Temperamentenschema ausarbeitenden Teil beschränkt sich Kretschmer's Darlegung überwiegend auf die Aufzeigung psychologischer Charakteristik und eilt in einem wachsenden Tempo zur Masse der Durchschnittlichen und über diese zu einer Typologie der Genialen. Auch hier bleibt die große Grundscheidung in Cyklothyme und Schizothyme; diese beiden Hauptgruppen werden aber weiter aufgelöst in zahlreiche Untergruppen. Beispiele dieser letzteren sind etwa der „pathetische Idealistentypus“, oder der „feinsinnig-kühle Aristokratentypus“ aus der schizoiden, oder die „bequemen Genießer“ und „tatkräftigen Praktiker“ aus der cykloiden Gruppe. In diesem Teil tritt an die Stelle der Statistik die Kasuistik, an die Stelle der Verallgemeinerungen die psychologisch-novellistische Schilderei. Die Methodik dieser Schilderungen besteht in der Anwendung von besonders 4 Gesichtspunkten: 1. Psychästhesie und Stimmung, 2. Psychisches Tempo, 3. Psycho-

motilität, 4. Affiner Körperbautypus. In dieser Aufzählung hätten wir also gewissermaßen den rationalen psychologischen Begriffsapparat Kretschmer's vor uns, dernicht offiziell und theoretisch begründet wird, sondern gleichsam harmlos eben da ist, ähnlich wie dies etwa mit den seelendynamischen Vorstellungen Freud's der Fall war. Diesem Schema und diesem Apparat entgehen wie bemerkt auch die Genialen und Speziellbegabten nicht, und dies ist ein schmerzlicher Punkt: was würden unsere Romantiker und Metaphysiker sagen, wenn sie sich hinter den Gitterstäben des Linienschemas „Schizothymiker" zusammen mit den „kalten Rechnern" und den „Despoten" eingesperrt wiederfänden? —

Es ist ein billiges Vergnügen einem kühn Wagenden und in die Höhe Kletternden die grotesken Stellungen vorzuhalten, die er an schwierigen Stellen einnahm, vielleicht einnehmen mußte, wie kann es der Zuschauer wissen? Nicht darum erlaubt sich der Ref. den Finger auf eine wunde Stelle zu legen. Eine ernste Kritik des Buches könnte leicht 10 Bücher seines Umfangs ausmachen, und dies bedeutet sicher mehr Anerkennung als Ablehnung. Unzählige Einzelfragen sind ja angeschnitten, über die zu reden wäre und über die geredet werden wird. Denn wie viele Faktoren mußten ausgeschaltet werden, um in der unendlichen Fülle der Individualitäten überhaupt einmal zur Typenbildung, zur Generalisierung zu kommen. Denn in wie vielen anderen Ebenen ließen sich solche einteilende Schnitte durch die unübersehbare Mannigfaltigkeit der Charaktere legen. Der Dualismus schizothym-cyklothym ist hier bis über seine Tragfähigkeit angespannt worden. Wie wird er überlagert von den Momenten des Geschlechtes, der Rasse, der Nation, der geschichtlichen, der sozialen, der ethischen und der Schicksalsbedingung? Alle diese Fragen sind, offenbar bewußt, nicht aufgerollt worden. Auch nicht die Beziehung etwa zum epileptoiden, zum hysterischen Charakter, oder die zur thyreogenen oder myxödematösen Temperamentslage ist erörtert worden. Wie viel Sachliches, wie viel Prinzipielles und wie viel Methodisches hier zu sagen sein wird kann hier beiseite bleiben. Wichtiger und weniger selbstverständlich erscheint mir folgendes.

Kretschmer ist sich bewußt, daß er „naturwissenschaftlich-biologisches Denken in solche Provinzen geistigen Lebens hineinträgt, die ihm bisher fremd waren". Dieser Versuch hat ja schon längst seine Geschichte und geistige Tradition. Englische Denker haben dies von jeher versucht, Nietzsche muß hier genannt werden und Deszendenten Nietzsche's wie Klages und Jaspers. Es liegt in der ganzen Gleichung: Charakter = Psychologie, die hier zugrunde liegt, und die besagt, daß nicht Geist und Freiheit, sondern „Konstitution", „Anlage", psychophysische Struktur, mit einem Wort Naturmechanismus hinter dem Charakter eines Menschen stehe, nicht Werte die für ihn gelten, die er bejaht, verneint, sondern Erbmasse, biologische Substanz. Es liegt in dieser, wie ich glaube illegitimen, Anwendung (und Überspannung) des Artbegriffs der Biologie, die man vornimmt wenn man Luther und Schiller als pyknische und schizoide „Typen" bezeichnet; wohlgemerkt nicht die Anatomie und Physiologie Luther's und Schiller's, sondern, man möchte zerspringen vor Ungeduld, eben ausgerechnet Luther und Schiller. Sie sollten nicht die

Diktatoren und Spender des Charakteristischen sondern die Sklaven einer biologischen Typologie sein!

Indem Kretschmer diesen Schritt tut berührt er in der Tat kritische Fragen seines Fachs und der Wissenschaften überhaupt. Soll wirklich gemeint sein, daß meine schizoide oder cykloide Erbanlage darüber entscheidet ob ich Empiriker oder Metaphysiker bin (vgl. Schema S. 192)? Sollte Kretschmer übersehen haben, daß er hier Schulbegriffe deutscher Philosophie in biologische Schubfächer gesperrt hat? Wie kann man Metaphysiker, Empiriker und Romantiker mit „flotten Organisatoren", „verständigen Vermittlern" und „derben Draufgängern" auf einer Tafel vereinigen? Nein, hier ist der Landsmann Hegel's und Hölderlin's von seinen guten Genien verlassen worden. Wieviel tiefe Wahrheit in solchen Kombinationen liegen könnte, das hat Nietzsche, wir wiederholen es, ahnen lassen, was wir hier sehen grenzt ans Groteske. So kann die Durchdringung geistes- und naturwissenschaftlichen Denkens, um die die Gegenwart ringt — Kretschmer ist ein lebendiger Exponent dieses Ringens — nicht aussehen. Es wird, des bin ich gewiß, an den Problemen der Psychiatrie immer lebhafter entbrennen; es wird Schritte wie den, der hier getan wurde wagen müssen, aber nach anderen Vorbereitungen als denen einer mit Meßstange, Wage und Photographie aufgenommenen Statistik. Bleibt diese auch der im Sinne der Medizin wirklich wertvolle Teil des Buches, so ist doch sein Durchstoßen nach medizinfernen Regionen das Interessante und, als Blickrichtung wirklich Bedeutende des Buches. Niemand wird, so wünschen wir ihm, aus einer Pedanterie der „gesicherten Ergebnisse" und der „exakten Beweisführung" heraus übersehen, daß hier Kräfte der Erneuerung am Werke sind; hier definitive Klarheit und Abrundung zu fordern ist nicht möglich. Von der Kritik ist bis zur Ablehnung ein weiter Schritt, und ablehnen dürfte nur der, welcher die Aufgabe besser lösen oder das letzte Ziel als falsch erweisen könnte. Aber dies möge doch mit voller Schärfe gesagt sein: wer sich mit der naturwissenschaftlichen Biologie und ihren Methoden an das Problem des Charakters, des Genies und der Geistesgeschichte wagt, muß außerdem lebendigere Werte und größere Wahrheiten als die des Cykloiden und Schizoiden mitbringen. Als gelegentliche Pinselstriche wären sie erlaubt, als übergreifendes System enthalten sie zu wenig Ehrfurcht. Und dies wird sich vielleicht in Kürze entscheiden: daß, wer mit Biologie und Psychologie an Charakter, Weltanschauung, Geist herantritt aus dem was bisher Psychologie und Biologie hieß, einen Charakter, eine Weltanschauung, einen Geist zu machen hätte.

Mit dieser letzten Forderung greife ich über die Ziele der Kretschmer'schen Arbeit hinaus: ihr Verf. hat sich solche Ziele gewiß nicht gestellt, er erhebt gegenüber geisteswissenschaftlichen Aufgaben für sich selbst keine Prätentionen. Aber gerade darin scheint der Fehler zu bestehen: daß die Prätentionen zu bescheidene sind, als daß sie an das Phänomen des Genialen heranreichten; höher, nicht noch niedriger müssen die Ansprüche fliegen, wenn er das Genie zu begreifen sich vorsetzt. Weltanschauung einsetzen und nicht beiseite schieben heißt es, wenn die ersten und vornehmsten Bildner von Welt-

anschauung vor Augen geführt werden sollen. Daß dies nicht geschah, hat seinen Grund nicht in Mangel an Verständnis oder Begabung, sondern vielmehr in gewissen prinzipiellen methodischen und wissenschaftlichen Überzeugungen Kretschmer's, die selbst eine Weltanschauung repräsentieren. Es ist der konsequente Glaube an die unbegrenzte Leistungsfähigkeit biologisch-kausalen Denkens auch auf solchem Gebiet. Daß sein Buch an die Schwelle dieser unendlich bedeutsamen Kampffrage hinführt, ist sein größtes Verdienst und war nur möglich bei einem Autor, in dem die Untergründe und Gegensätze unserer gesamten wissenschaftlichen Lage sich aneinander abarbeiten. Wir hoffen, daß diese Schrift in der Enthüllung dieser geheimen Spannungen einen guten Schritt vorwärts bringen wird und in diesem „vorwärts" und diesem vielleicht ungewollten Rühren an eine wissenschaftliche Grundfrage fühlt der Referent eine Übereinstimmung, in der Lösung aber einen klaren Gegensatz.

Über den fachlich psychiatrischen Wert des Buches, erlaubt er sich kein Urteil; dieser bleibt von dem Gesagten unberührt. Nicht wir, sondern Kretschmer hat jedoch in die weitere Sphäre des ärztlichen und wissenschaftlichen, ja des allgemein menschlichen Denkens hineingegriffen und hier mußte so scharf wie möglich der Posten besetzt werden. Nur dann kann die Gärung zur Klärung führen, wenn wir so offen wie möglich sind. Auch der Nicht-Psychiater wird das Buch aus der Hand legen gleichsam mit einem neuen Auge für gewisse Beziehungen, geschärft und eingestellt auf ein wichtiges Tatsachengebiet, auf Forschungsmöglichkeiten oder vielleicht auch nur Anschauungsformen, nach denen ein allgemeines Bedürfnis herrscht. Unabsehbar sind die Möglichkeiten die ein nachdenklicher Leser aus Kretschmer's Buch folgern wird. Aber auch, wenn man sich gewagte Folgerungen versagt, so wird man finden, daß man an seiner Hand sich inmitten einer verworrenen Fülle plötzlich leicht und sicher bewegen und verständlich machen kann. Über seine schematische Brauchbarkeit kann ein Zweifel gar nicht bestehen. Zweifel beginnen vielmehr dort, wo wir uns sagen müssen, daß nicht nur dieses sondern jenes Schema ein Fehlgriff wäre.

Daß Kretschmer so viele Schwierigkeiten in darstellerischem Glanz und ungewöhnlicher gedanklicher Stoßkraft gleichsam hat hinschmelzen lassen wird die Kenner dieses Autors nicht überraschen.

(V. v. Weizsäcker, Heidelberg.)

Aus der Universitätskinderklinik in Zürich.
(Direktor: Prof. Dr. E. Feer).

Energometrische Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf, nebst Bemerkungen über den Wanddruck der Arterien.

Von

Dr. **A. Hotz,**
Oberarzt der Klinik.

(Mit 2 Abbildungen.)

Eine der bekanntesten und praktisch wichtigsten Eigenschaften des Adrenalins ist seine blutdrucksteigernde Wirkung. Ihre Ursache ist eine in der Gefäßwand angreifende hochgradige Verengerung der kleinsten Arterien. Daneben kommt noch eine direkte, außerordentlich kräftig erregende Wirkung auf das Herz in Betracht (Meyer u. Gottlieb[1]). Nach Steinach und Kahn[2]) ist eine Beteiligung der Kapillaren an der Vasokonstriktion kaum zu bezweifeln. Nach Pophal[3]) ist die Beteiligung der verschiedenen Gefäßbezirke an der Verengerung durchaus nicht allgemein. Am stärksten kontrahieren sich die vom Splanchnicus innervierten Gefäße, die des Darmes, der Leber und der Niere, während die Hirn-Netzhaut- Coronar- Lungen- und Extremitätengefäße sich an der Vasokonstriktion gar nicht, oder nur in geringem Maße beteiligen. Im gleichen Sinne äußert sich auch Biedl[4]). In bezug auf die Wirkung des Adrenalins auf die Coronargefäße, steht heute die Auffassung ganz im Vordergrund, daß es dieselben erweitert. Diese Annahme gründet sich hauptsächlich auf die Untersuchungen von Langendorff[5]) am Arterienstreifenpräparat und am über-

1) Meyer u. Gottlieb, Experim. Pharmakologie. 4. Aufl. 1920.
2) Cit. nach Pophal.
3) Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. Bd. 19, 1921.
4) Cit. nach Bauer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 107, 1912.
5) Zentralbl. f. Physiol. Bd. 21, 1908.

lebenden Herzen verschiedener Säugetiere, und auf diejenigen von Morawitz und Zahn [1]) an lebenden Hunden und Katzen.

Im Gegensatz zu allen diesen Befunden nimmt Barbour [2]) auf Grund von Untersuchungen am Arterienstreifenpräparat an, daß während beim Hund, Kaninchen, Schaf, Schwein, der Katze, das Adrenalin die Coronararterien erweitert, dieselben beim Menschen und beim Affen im Gegenteil verengert werden. Dazu schreiben Morawitz und Zahn: „Wir können uns nur schwer vorstellen, daß ein so prinzipieller Vorgang wie die Adrenalinwirkung auf Gefäße beim Menschen nun gerade umgekehrt sein soll wie bei der Mehrzahl der Säugetiere." Dieser Einwand scheint mir sehr berechtigt zu sein. Überdies wurden die Befunde Barbour's mit der Arterienstreifenmethode erhoben, und man darf deswegen aus denselben Schlüsse auf die Verhältnisse beim Lebenden jedenfalls nicht ohne weiteres ziehen. Die Frage der Adrenalinwirkung auf die Zirkulation ist auch schon mittels klinischer Methoden bearbeitet worden, so z. B. von Rosenow [3]) auf plethysmographischem Wege. Dieser Autor konnte die von Oliver und Schäfer [4]) im Tierversuch erhobenen Befunde bestätigen, die dahin lauten, daß nach Injektion von Adrenalin das Volumen der Extremitäten zunimmt. Diese Volumzunahme erklärt Rosenow durch eine Dilatation der Extremitätengefäße, die bedingt ist durch eine Verlagerung des Blutes aus dem Splanchnicusgebiet, das auf die vasokonstriktorische Wirkung des Adrenalins stärker und früher anspricht. Die Dilatation ist nach ihm eine rein passive. Oliver und Schäfer konnten im Tierversuch diese Blutverlagerung onkometrisch nachweisen.

Vor Rosenow, nämlich schon 1913, hat Drouven [5]) auf energometrischem Wege die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf untersucht. Durch diese Untersuchungen konnte eine mit Blutdruckerhöhung einhergehende Volumzunahme, also Erweiterung der Brachialis, direkt nachgewiesen werden. Ferner fand Drouven, daß die Herzwirkung des Adrenalins dessen Gefäßwirkung überdauert, indem nämlich die Füllung der Brachialis noch weiter zunimmt, wenn der Blutdruck bereits zu sinken beginnt und nach dessen Rückkehr zur Norm noch einige Zeit ver-

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 116.
2) Journ. of exp. Med. Bd. 15, 1912.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127, 1918.
4) Journal of physiolog. 18, 1895.
5) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 112, 1913.

größert bleibt. Aus diesen Befunden zieht Christen[1]) den weiteren Schluß, daß das Adrenalin die Coronargefäße erweitern müsse. Denn da das Herz vermehrte Arbeit leistet, sagt Christen, ist auch eine vermehrte Durchblutung seiner Muskulatur notwendig, folglich müssen die Coronargefäße sich erweitern.

Wie aus meinen bisherigen Ausführungen ersichtlich ist, haben uns nicht nur das Tierexperiment, sondern auch klinische Untersuchungen wertvolle Aufschlüsse über die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf geliefert, wobei eine weitgehende Übereinstimmung der klinischen und tierexperimentellen Befunde zu konstatieren ist. Ich habe mir nun die Aufgabe gestellt, die Wirkung des Adrenalins klinisch noch weiter zu analysieren. In erster Linie erscheint eine solche Analyse angezeigt, für die unter Adrenalin eintretende Blutdrucksteigerung. Was wir klinisch als Blutdruck bezeichnen, oder nach Schulthess[2]) richtiger als Pulssperrdruck, ist ja die Resultante von einer ganzen Anzahl von Faktoren: Schlagvolumen, Kraft und Frequenz des Herzens, resp. des Pulses, Wandspannung der Kapillaren, der kleinen und großen Gefäße, Blutmenge usw. Christen hat gewiß recht, wenn er den Blutdruck als einen verkappten Energiewert bezeichnet. Von den genannten Faktoren treten am Puls die Füllung und die Wandspannung der Arterie direkt in Erscheinung und es muß für die Beurteilung der Zirkulation von großem Wert sein, wenn es gelingt, dieselben einzeln und zahlenmäßig zu messen. Methoden, welche für solche Untersuchungen in Betracht kommen, besitzen wir in der Volumbolometrie nach Sahli[3]) und in der Energometrie nach Christen. Für die Bestimmung des Wanddrucks der Arterie kommt noch die plethysmographische Methode nach de Vries Reilingh[4]) hinzu.

Ich habe mich bei meinen eigenen Untersuchungen der energometrischen Methode bedient, deren Prinzip ich hier nur kurz skizzieren will. Es handelt sich um eine Manschettenmethode: Die Manschette wird am besten am Oberarm appliziert. Es wird der systolische Volumszuwachs des unter der Manschette liegenden Teiles des Oberarms, welcher durch die systolische Füllung der Arterie bedingt ist, gemessen. Durch Multiplikation dieser Größe V mit dem mittleren Druck P, entgegen welchem diese Füllung erreicht wird, erhält man die Energie des Puls-

1) Christen, Die dynamische Pulsuntersuchung. Verlag von F. C. W. Vogel, Leipzig 1914.

2) Zentralbl. f. Herz- u. Gefäßkrankheiten Bd. 7, H. 4 u. 5, 1915.

3) Sahli, Lehrb. d. klin. Untersuchungsmeth. 6. Aufl., 2. Bd., 2. Hälfte.

4) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83, 1916.

stoßes nach der Formel $E = P.V.$ Die Größe V findet man auf folgende Weise:

Durch den systolischen Volumszuwachs des von der Manschette umschlossenen Teiles des Oberarmes wird an einem trägheitsfreien Manometer eine bestimmte Druckerhöhung, z. B. von 100 auf 106 cm Wasser bewirkt. Nun wird der Stempel eines mit demselben Manometer in Verbindung stehenden Metalltubus, der sog. Volumspritze, soweit vorgeschoben, bis die obere Grenze der Druckschwankung des Manometerzeigers zur unteren Grenze wird. An der Graduierung der Volumspritze kann man dann die Größe V direkt ablesen. Man kann nun V bei verschiedenen Druckhöhen bestimmen und die bei aufeinanderfolgenden Druckwerten erhaltenen Werte in ein Koordinatensystem eintragen, mit P als Abscisse und V als Ordinate und erhält auf diese Weise die sog. Volumkurve. Wenn man diese Kurve in das von Christen angegebene Pulsdiagramm einträgt, kann man mit Hilfe der eingezeichneten Parabeln den zu jedem Wert von V gehörenden Energiewert E direkt ablesen. Durch Multiplikation von E mit der Pulsfrequenz und Division durch 60 erhält man die Sekundenarbeit oder Leistung L.

Meine Untersuchungen wurden an größeren Kindern ausgeführt, die meist wegen leichterer Erkrankungen in unsere Klinik gebracht worden waren und kurz vor der Entlassung standen, also als gesund zu betrachten waren. Vor allem befinden sich unter ihnen keine Kinder mit Erkrankungen der Kreislaufsorgane. Es kam mir in diesen Untersuchungen hauptsächlich darauf an, die Wirkung des Adrenalins zur Zeit der höchsten Blutdrucksteigerung möglichst weitgehend zu analysieren. Diese Wirkung trat in meinen Fällen in ca. 10—30 Min. ein. Zwei Fälle habe ich noch bis zur 40. und einen bis zur 60. Min. verfolgt, und ich will diese Fälle zunächst einer kurzen Besprechung unterziehen. In Übereinstimmung mit Drouven (6 Fälle) ergab sich in erster Linie, daß die Größe V (Pulsvolumen) auch nach 40—60 Min. noch vergrößert war. Der systolische Blutdruck war bei Drouven nach 40 Min. in allen Fällen noch erhöht, nach 60 Min. im Gegensatz zu V, das in einigen Fällen noch weiter angestiegen war, wieder zur Norm zurückgekehrt. Ich fand bei dem einen, bis 60 Min. beobachteten Kind, noch deutliche Erhöhung des Blutdrucks, während derselbe in den beiden anderen Fällen schon nach 40 Min. wieder zur Norm zurückgekehrt war. Die Drouven'schen Befunde der Rückkehr des Blutdrucks zur Norm bei noch vergrößertem Volumen stimmen gut überein mit den schon erwähnten tierexperimentellen Beobachtungen von Morawitz und Zahn, welche nach Rückkehr des Carotisdruckes zur Norm noch eine starke Vermehrung der Ausflußmenge des Blutes aus den Kranzarterien konstatierten. Der diastolische Blut-

druck war in allen 3 in Rede stehenden Fällen auch nach 40, resp. 60 Min. noch vermindert, der Wanddruck der Arterie, der innerhalb der ersten 20 Min. gesteigert war, wieder zur Norm zurückgekehrt. Neben Drouven hat u. a. Bauer[1]) Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf an einem größeren Material angestellt (35 Fälle). Er injizierte $^7/_{10}$, in einzelnen Fällen 1 mg Adrenalin subkutan. In 20 Fällen fand er systolische Blutdrucksteigerung (wobei allerdings nur Zunahmen von 10 mm Hg und mehr als solche gerechnet wurden), in 30 Fällen Zunahme der Pulsfrequenz. 4 mal wurde eine Abnahme der Pulsfrequenz konstatiert. In 2 Fällen handelte es sich um Patienten mit großen Strumen. Das Verhalten des Pulses wird mit dieser Affektion, resp. einem dadurch bedingten Überwiegen der Vaguserregung in Zusammenhang gebracht.

Bei 5 Untersuchten trat nach 25—85 Min. eine Drucksenkung unter den Ausgangsdruck vor der Injektion ein. Nach Bayer[2]) handelt es sich in solchen Fällen wahrscheinlich nicht um eine Erschlaffung der Gefäße durch Ermüdung, da nach Kretschmer[3]) zahlreiche hintereinander gemachte Adrenalininjektionen stets von der gleichen Blutdrucksteigerung gefolgt sind. Er hält die gleichzeitige Reizung dilatatorischer Elemente für wahrscheinlicher, die erst nach dem Abklingen der Vasokonstriktion zum Vorschein kommt; in ähnlicher Weise wie das auch bei gleichzeitiger elektrischer Reizung von Vasokonstriktoren und Dilatatoren der Fall ist. Morawitz und Zahn konnten nicht nur durch Adrenalin, sondern auch durch elektrische Reizung des Accelerans eine Erweiterung der Coronargefäße, resp. eine Vermehrung der Ausflußmenge erzielen. Sie ziehen daraus den sicheren Schluß, daß im Accelerans Vasodilatatoren für die Kranzgefäße verlaufen. Nach Bauer kann die Pulsfrequenz nach Absinken des Blutdrucks noch erhöht sein, was mit meinen Beobachtungen übereinstimmt.

Bei 6 Versuchspersonen hat Bauer auch den diastolischen Blutdruck bestimmt und jedesmal ein Sinken desselben nachweisen können. Er schreibt zu diesem Befund: „Eine Abnahme des diastolischen Druckes ist nur durch eine Vasodilatation im untersuchten Gefäßgebiet zu erklären. Die Zunahme des systolischen Druckes kann also in jenen Fällen, wo gleichzeitig

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 107, 1912.

2) Ergebnisse d. allgemeinen Pathol. u. pathol. Anatomie Bd. 14, 1911, cit. nach Bauer.

3) Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 57, 1907, cit. nach Bauer.

eine Abnahme des diastolischen Druckes erfolgt, unmöglich auf eine Konstriktion im untersuchten Gefäßgebiet bezogen werden, sondern kann nur durch eine Verstärkung der Herzarbeit bedingt sein." Die Gefäßdilatation sieht Bauer als eine passive an.

Um nun zu den Hauptresultaten meiner Untersuchungen überzugehen, so bilden sie zunächst eine Bestätigung der ja schon vielfach festgestellten Tatsache, daß unter der Wirkung des Adrenalins der systolische Blutdruck und die Pulsfrequenz in den meisten Fällen ansteigen. Sodann bestätigen sie die Angabe Bauer's in bezug auf den diastolischen Druck, daß dieser nämlich meistens sinkt. In 3 von 10 Fällen blieb der diastolische Blutdruck gleich, nie konnte ich einen Anstieg desselben konstatieren.

In bezug auf die Pulsfrequenz konnte ich bei 2 Neugeborenen mit kongenitaler Struma auf subkutane Injektion von 0,1 resp. 0,2 mg Adrenalin eine ganz bedeutende, ca. 1 Stunde anhaltende Pulsverlangsamung konstatieren. Diese Fälle bilden also ein Analogon zu den beiden erwähnten erwachsenen Strumapatienten Bauer's.

Was das Verhalten der dynamischen Größen anbetrifft, so ist in erster Linie das Pulsvolumen zu erwähnen. Es zeigt in Übereinstimmung mit allen bisherigen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen so gut wie regelmäßig eine Zunahme. Sie beträgt im Durchschnitt 24 %, also rund $^1/_4$. Aus den 6 von Drouven untersuchten Fällen ergibt sich eine durchschnittliche Zunahme des Pulsvolumens von rund 35 %. Die Zunahme der Bruttoenergie und der Leistung (Sekundenarbeit) kann aus den Drouven'schen Kurven ebenfalls berechnet werden, und zwar beträgt die mittlere Zunahme von $E = 44\,\%$, diejenige von $L = 52\,\%$. Die Durchschnittszunahme von L stimmt in meinen Fällen mit 48 % fast genau mit Drouven's Zahl überein, während die mittlere Zunahme von E in meinen Fällen mit 30 % ca. um $^1/_3$ kleiner ist.

Was nun die Größe E anbetrifft, so habe ich nicht nur deren Gesamt- und Bruttowert bestimmt, sondern dieselbe noch weiter analysiert und die beiden Komponenten, aus denen sie sich zusammensetzt, nämlich die Nettoenergie und die Energie des Wanddrucks in jedem Falle berechnet. Der Erläuterung der Resultate will ich noch einige theoretische Bemerkungen vorausschicken [1]).

1) Ich habe die Resultate meiner Untersuchungen in drei Tabellen zu

Betrachten wir das normale Pulsdiagramm eines 14jähr. Mädchens (Fig. 1). Auf der Abscisse finden wir die Druckwerte, auf der Ordinate die Volumwerte angegeben. Die eingezeichnete Kurve ist die Volumkurve. Diese Kurve verläuft zunächst leicht ansteigend bis zum Punkt *d*, um von hier an unter Bildung eines Knies bedeutend steiler zum Gipfel *b* anzusteigen. Der dem Punkt *d* entsprechende, resp. ein um weniges höherer Druck, ist gleich dem diastolischen Blutdruck. Wenn der Außendruck, also der Manschettendruck, gleich ist dem diastolischen Blutdruck, also dem Innendruck der Arterie in Diastole, so hat die Arterie ihr sog. Nullvolumen. Wenn nun der Außendruck weiter ansteigt, so wird zwar in Systole die Arterie zunächst noch vollkommen entfaltet (sogar noch um weniges über ihr Nullvolumen hinaus); in Diastole wird sie aber in zunehmendem Maße eingebogen; ihr diastolisches Volumen wird kleiner, je mehr der Außendruck ansteigt. Das plötzliche Größerwerden der Größe *V*, das sich bei der Untersuchung durch das plötzliche Größerwerden der Ausschläge des Manometerzeigers äußert, beginnt im Moment der diastolischen Einbiegung, also unmittelbar nachdem der Außendruck den diastolischen Blutdruck überschritten hat. Daher der plötzliche steilere Anstieg der Volumkurve beim Punkt *d*. Wenn nun der Manschettendruck mehr und mehr erhöht und dadurch die Arterienwand in Diastole mehr und mehr eingebogen wird, so kommt der Moment, wo die Arterie in Diastole vollständig verschlossen wird, während die Energie des Pulsstoßes sie in Systole eben noch vollständig auf ihr Nullvolumen zu entfalten vermag. Dieser Moment entspricht dem Gipfel *b* der Kurve. Hier erreicht der Wert für *V* sein Maximum.

Durch die zunehmende Manschettenkompression der Arterie, die während der Diastole im Druckgebiet, das zwischen *d* und *b* liegt stattfindet, wird in der Arterienwand in zunehmendem Maße potentielle Energie aufgespeichert. Diese Energie wirkt also in der gleichen Richtung wie die Energie des Pulsstoßes, d. h. der Blutsäule, die in Systole unter die Manschette getrieben wird, also von innen nach außen. Was als Energie des Pulsstoßes auf die Manschette übertragen wird, ist also eine zusammengesetzte Größe, bestehend aus der Energie der Blutsäule = Nettoenergie + der Energie des Wanddruckes. Im Gipfel der Kurve entspricht dieser Wanddruck, wie wir gesehen haben, dem Verschlußdruck. Derselbe wird dargestellt, durch die Horizontalprojektion des aufsteigenden Schenkels, also durch die Strecke *d*—*c*.

In Wirklichkeit ist der Verschlußdruck wohl meist etwas kleiner, als der Strecke *d*—*c* entspricht. Er ist gleich der Druckdifferenz zwischen dem Gipfeldruck (entsprechend dem Punkt *b* der Kurve) und dem diastolischen Blutdruck. Am Knie der Kurve (Punkt *d*), wo der Druck = 70 cm Wasser beträgt, ist *V* noch klein. Beim folgenden Punkt der Kurve, entsprechend dem Druck von 80 cm Wasser ist *V* erheblich größer, der diastolische Blutdruck ist also sicher überschritten. Wir kommen wohl dem wirklichen diastolischen Druck am nächsten, wenn wir zwischen beiden Druckwerten das Mittel nehmen, also 75 cm

---

sammengestellt. Auf die Reproduktion derselben muß aber leider aus äußeren Gründen verzichtet werden.

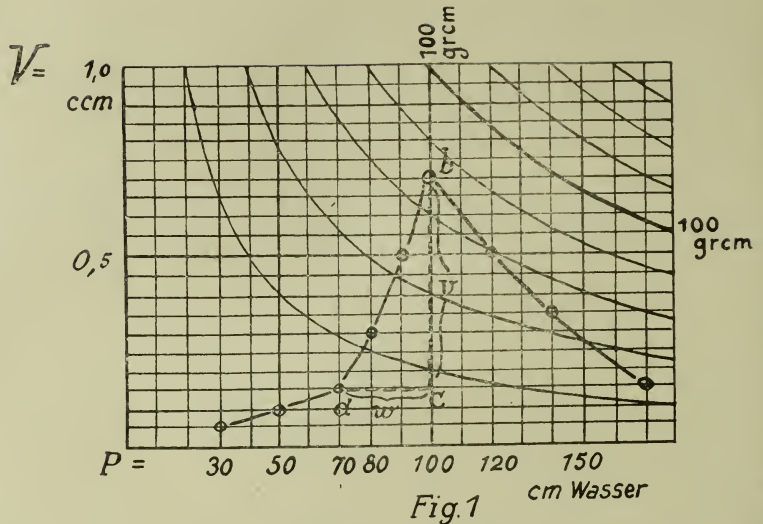


Fig. 1

L. Julie, 14 J.

Fig. 1

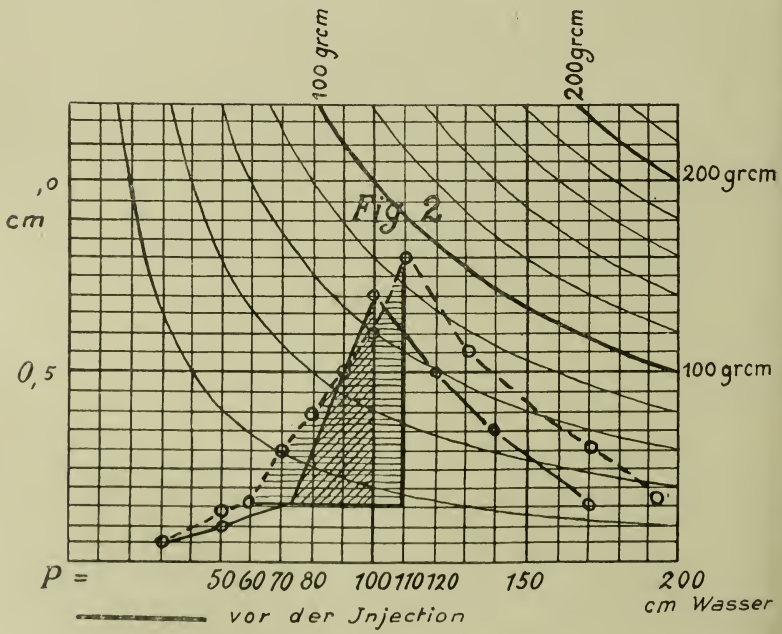


Fig. 2

L. Julie, 14 J. alt

Fig. 2.

Wasser. Diese Korrektur habe ich bei allen Berechnungen berücksichtigt.

Die Arbeit des Wanddrucks läßt sich für jeden Punkt des aufsteigenden Schenkels berechnen. Wir wollen uns aber hier nur mit derjenigen des Verschlußdrucks befassen. Wo also im folgenden von Wanddruck die Rede ist, ist immer der Verschlußdruck gemeint.

Diese Energie wird dargestellt durch die Fläche des Dreiecks dbc, sie ist also $= \frac{v \cdot w}{2}$.

Da Bruttoenergie = Nettoenergie + Energie des Wanddrucks, ist die Nettoenergie = Bruttoenergie — Energie des Wanddrucks oder in einer Formel ausgedrückt:

$$\text{Nettoenergie} = \text{P.V.} - \frac{v \cdot w}{2}.$$

Ich habe schon in einer früheren Arbeit[1]) Untersuchungen über das Größenverhältnis der Nettoenergie und der Energie des Wanddrucks zur Gesamtenergie angestellt, und dabei gefunden, daß die Energie des Wanddrucks ca. 20 % der Gesamtenergie des Pulsstoßes ausmacht. Unter Berücksichtigung der oben angegebenen Korrektur des Wanddrucks und auf Grund eines größeren Materials und geübterer Technik haben sich mir in den letzten Jahren etwas kleinere Werte für die Arbeit des Wanddrucks ergeben, die in den vorliegenden Untersuchungen gefundenen entsprechen. Danach beträgt beim gesunden Kind die Energie des Wanddrucks im Durchschnitt ca. 11 % der Bruttoenergie und steigt unter Adrenalinwirkung auf rund 16 %. Obschon die Energie des Wanddrucks in absoluten Zahlen im Durchschnitt auf das Doppelte steigt, zeigt ihr Anteil an der Gesamtenergie eine bedeutend kleinere Zunahme, nämlich von rund $^1/_{10}$ auf $^1/_7$. Der Wanddruck der Arterie selbst steigt unter der Wirkung des Adrenalins von durchschnittlich 27,5 auf 41 cm Wasser, d. h. um 50 %. Die Schwankungsbreite bewegt sich zwischen 30 und 80 %.

Die Bestimmung des arteriellen Wanddrucks hat zweifellos ein großes klinisches Interesse, einmal für die Beurteilung der Wirkungsweise von Medikamenten auf den Kreislauf, sodann auch für die Beantwortung der Frage, ob eine Zirkulationsstörung vorwiegend durch eine Schädigung des Herzens oder durch eine periphere Gefäßlähmung bedingt ist.

Klinische Untersuchungen über den Wanddruck der Arterien liegen meines Wissens bisher nur sehr spärlich vor. So hat de Vries Reilingh[2]) mit seiner kombinierten plethysmographischen

1) Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 84, Heft 6, 1916.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 83. 1916.

Methode solche Bestimmungen ausgeführt. Er fand, um das vorwegzunehmen, eine beträchtliche Erhöhung des Wanddrucks unter der Wirkung des Adrenalins. Der Wanddruck der Arteria brachialis beträgt nach seinen Untersuchungen beim gesunden Erwachsenen im Durchschnitt 19 mm Hg = 26 cm Wasser. Ich habe mit der energometrischen Methode bei 7 gesunden Erwachsenen zwischen 20—30 Jahren folgende Zahlen gefunden: Mittlerer diastolischer Blutdruck = 95 cm Wasser, mittlerer Gipfeldruck der Volumkurve = 125 cm Wasser, mittlerer Wanddruck also 125 — 95 = 30 cm Wasser = 22 mm Hg.

Bei der energometrischen Untersuchung von 30 zwanzigjährigen gesunden Erwachsenen (Rekruten) fand ich einen durchschnittlichen Gipfeldruck von 120 cm Wasser. Der diastolische Blutdruck wurde nicht besonders bestimmt. Nach Brugsch und Schittenhelm[2]) beträgt der durchschnittliche diastolische Blutdruck beim gesunden erwachsenen Mann 100 cm Wasser, bestimmt mit dem Recklinghausen'schen Tonometer.

Ich werde kaum wesentlich fehlgehen, wenn ich bei den Rekruten den gleichen Mittelwert annehme, wie bei den 20—30jährigen, also 95 cm. Der wahre Wert würde vielleicht noch etwas tiefer sein. Der Wanddruck der Arterie wäre dann 120 — 95 = 25 cm Wasser = 18,5 mm Hg. Es ergibt sich also für den Wanddruck der Arterie des gesunden Erwachsenen eine fast vollständige Übereinstimmung der Resultate der Christen'schen und der de Vries Reilingh'schen, also zweier ganz verschiedener Methoden. Hingegen weichen in bezug auf den durchschnittlichen arteriellen Wanddruck bei Kindern meine Zahlen wesentlich von denjenigen von de Vries Reilingh ab. Ich fand bei Kindern von 9—15 Jahren ungefähr die gleichen Durchschnittswerte wie beim jugendlichen Erwachsenen. De Vries Reilingh fand bei Kindern im Alter von 8—12 Jahren Werte von nur 6—7 mm Hg = 8 — 9,5 cm Wasser. De Vries Reilingh schreibt, daß zur Wanddruckbestimmung der Arterie nicht alle Fälle geeignet sind. Auch mittels des Energometers läßt sich der Wanddruck nicht bei allen Versuchspersonen gleich gut bestimmen. Die Genauigkeit der Bestimmung hängt vor allem zusammen mit der Schärfe des Übergangs der kleinen zu den größeren Zeigerausschlägen bei steigendem Man-

1) Brugsch u. Schittenhelm, Lehrb. d. klin. Untersuchungsmethoden. 3. Aufl., 1914, 1. Bd., S. 183.

schettendruck, d. h. also mit der Genauigkeit, mit welcher sich im einzelnen Fall der diastolische Blutdruck bestimmen läßt. Auch muß man sich zu den Untersuchungen Zeit lassen und die psychischen Momente, die bei der Versuchsperson eine Rolle spielen können, wohl berücksichtigen. Man beobachtet z. B. nicht selten, daß infolge Erregung zu Beginn der Untersuchung der Blutdruck höher ist, als einige Minuten nachher. In diesen Fällen muß man natürlich warten, bis man bei wiederholter Bestimmung der zu messenden Größen konstante Werte erhält, wenn man brauchbare Resulultate erzielen will. Unter Berücksichtigung dieser Kautelen fand ich bei meinen Untersuchungen am Gesunden bei ein und derselben Versuchsperson an verschiedenen Tagen selten Unterschiede im Wanddruck, die größer waren als 10 cm Wasser.

Um nun wieder zu unserem Hauptthema, der Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf zurückzukehren, so haben wir als wichtigstes Resultat in Übereinstimmung mit allen tierexperimentellen und klinischen Untersuchungen gefunden, daß das Pulsvolumen der Brachialis unter Adrenalin zunimmt, daß also eine Erweiterung der Arterie stattfindet. Es erhebt sich nun die weitere Frage, ob diese Erweiterung eine aktive oder eine passive sei. In bezug auf die Extremitätenarterien ist diese Frage von fast allen Autoren in letzterem Sinne beantwortet worden. Nur Kretschmer hält eine aktive Erweiterung durch Reizung der Vasodilatatoren für wahrscheinlicher. Für die Kranzgefäße nehmen, wie schon erwähnt, Morawitz und Zahn mit Sicherheit eine aktive Erweiterung durch die Accelerans verlaufende Vasodilatatoren an.

Vergegenwärtigen wir uns noch einmal die Erscheinungen, die das Adrenalin beim Gesunden an der Arteria brachialis hervorruft: Unter Anstieg des systolischen Blutdrucks und des Wanddrucks der Arterie tritt eine Vergrößerung des Pulsvolumens, d. h. eine Gefäßerweiterung ein. Dabei sinkt meistens der diastolische Blutdruck. (In Figur 2 ist dieses typische Verhalten graphisch dargestellt.)

Unter welchen Umständen kann nun der diastolische Blutdruck sinken?

1. Wenn die Aortenklappe insufficient ist und infolgedessen in Diastole ein Teil des Blutes in den linken Ventrikel zurückströmt. Diese Möglichkeit fällt, da wir vom intakten Zirkulationssystem ausgehen, außer Betracht.

2. Wenn ein vermehrter Abfluß von Blut nach dem rechten Herzen zu stattfindet. Ein solcher kommt nach

den plethysmographischen Untersuchungen von Cloetta und Anderes[1]) in erster Linie in Betracht. Diese Autoren konnten nämlich im Tierexperiment zeigen, daß unter der Wirkung des Adrenalins das Volumen der Lunge zunimmt und daß diese Zunahme in der Hauptsache durch den vermehrten Zufluß von Blut zum rechten Herzen bedingt ist. Diese Wirkung vollzieht sich nach Cloetta und Anderes in folgender Weise und Reihenfolge: „Zuerst Verengerung der kleinen Gefäße der Peripherie des großen Kreislaufs, dadurch Druckerhöhung im Kapillarsystem und Zuschieben einer größeren Menge Blut in den rechten Ventrikel, was Ansteigen des Pulmonalisdruckes und Größerwerden der Pulsationen des Plethysmogramms verursacht." Sie konnten ferner den Nachweis erbringen, daß das Adrenalin die Lungengefäße nicht verengt und bezeichnen dieselben als das Überlaufventil der Adrenalinwirkung. Man muß fernerhin annehmen, daß infolge der bedeutenden Verstärkung der Herzaktion, die unter der Wirkung des Adrenalins eintritt, einerseits der erhöhte Widerstand in den kontrahierten Gefäßen besser überwunden wird und andererseits der vermehrte Abfluß nach dem rechten Vorhof durch die verstärkte diastolische Saugwirkung des Herzens weiter begünstigt wird.

3. Wenn eine Gefäßerweiterung eintritt. Das trifft nun in unserem Falle zweifellos zu. Nach Bauer kann, wie wir gehört haben, als Ursache des Sinkens des diastolischen Blutdrucks nur eine Gefäßerweiterung, und zwar hält er sie für eine rein passive, in Betracht kommen. Nach unseren sub 2. gemachten Ausführungen können wir ihm darin nicht beistimmen. Nehmen wir aber einmal an, die Ansicht von Bauer bestehe zu Recht. Könnte dann die Gefäßerweiterung eine rein passive sein?

Wir müssen uns gegenwärtig halten, daß unter physiologischen Bedingungen, also bei nicht komprimierter Arterie, in Systole stets eine, durch die Blutsäule bewirkte, wenn auch geringe passive Dehnung der Arterienwand stattfindet. Diese Dehnung ist es, die im Energometerexperiment die kleinen Ausschläge am Manometerzeiger bewirkt, die auftreten, solange der Außendruck (Manschettendruck) kleiner ist, als der diastolische Blutdruck, also links vom Knie des aufsteigenden Schenkels der Volumkurve. Durch diese Dehnung wird potentielle Energie in der Arterienwand aufgespeichert, die von außen nach innen, also entgegen der Blutsäule wirkt, und beim Nachlassen des Pulsstoßes, als in Diastole, wieder abgebaut

1) Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 76 u. 79.

wird. Die Arterie lastet dann wieder mit demselben Druck auf der Blutsäule, wie in der vorhergehenden Diastole. Würde nun durch das infolge der Adrenalininjektion verstärkte Kaliber der Blutsäule die Arterie einfach passiv stärker gedehnt, so müßte infolge der vermehrten, in der Arterienwand aufgespeicherten potentiellen Energie, ein erhöhter Gegendruck entstehen. Dieser müßte, stets unter der Voraussetzung, daß infolge der erhöhten Widerstände in den kleinsten arteriellen Gefäßen ein vermehrter Abfluß nach dem Herzen zu nicht stattfindet, zu einer Art diastolischer arterieller Stauung führen. Dabei müßte der diastolische Blutdruck steigen.

Nehmen wir aber, stets unter denselben Voraussetzungen, an, daß die unter der Wirkung des Adrenalins eintretende Erweiterung der Arterie wenigstens zum Teil eine aktive sei, so ist darin die Vorstellung enthalten, daß das Strombett, das nun dem Blutstrom zur Verfügung steht, breiter ist, als vorher. Selbst wenn nun auch die passive Komponente der Gefäßerweiterung ebenfalls größer wäre, so würde das Sinken des diastolischen Blutdrucks verständlich.

Um zu unserem eigenen Standpunkt zurückzukehren, so sehen wir aber, wie schon erwähnt, nicht in der Vasodilatation die Ursache — jedenfalls nicht die hauptsächlichste — der diastolischen Blutdrucksenkung, sondern in einem vermehrten Abfluß von Blut nach dem rechten Herzen aus der Peripherie des großen Kreislaufs, wie er von Cloetta und Anderes nachgewiesen wurde. Dafür, daß dieser vermehrte Blutabfluß auch im Gefäßgebiet der Brachialis stattfindet, spricht gerade das Sinken des diastolischen Blutdrucks in dieser Arterie und er bildet zugleich die plausibelste Erklärung dafür. Diese Anschauung nun läßt sich mit der Annahme einer rein passiven Erweiterung der Arterie ungezwungen in Einklang bringen. Daß die Vasodilatation auch eine aktive Komponente enthält, ist denkbar, aber nicht notwendig. Vielleicht wäre dabei auch noch an eine Beteiligung der Längsmuskulatur im Sinn einer Kontraktion zu denken.

Aus der medizin. Abteilung der allgemeinen Poliklinik in Wien
(Direktor: Prof. Dr. Mannaberg).

Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben.

I. Mitteilung.

Der Einfluß der Diuretica.

Von

Priv.-Doz. Dr. **Julius Bauer** und Dr. **Berta Aschner.**

(Mit 2 Kurven.)

Die überaus regen und in ihrer Mannigfaltigkeit kaum übersehbaren Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben, die gleichzeitig nach beiden Seiten hin gerichteten Stoffverschiebungen an den Wänden der Kapillargefäße haben in letzter Zeit mehrfach das Interesse biologischer Forscher gefesselt, ohne daß wir bisher über ausreichende Kenntnisse der feinen Regulationsmechanismen dieser unendlich präzise arbeitenden Apparate verfügen würden. Verschiedene Gesichtspunkte sind für das hohe Interesse maßgebend, das man diesen Austauschvorgängen entgegenbringt. Wir wollen hier nur einzelne hervorheben.

In der Frage der Ödementstehung spielte die „abnorme Durchlässigkeit der Gefäße“ seit langem eine wesentliche Rolle, ja sie wird auch noch in der jüngsten Zeit bei der Erörterung der Pathogenese der Ödemkrankheit immer wieder als Hilfshypothese herangezogen, so von Schittenhelm und Schlecht,[1] Maase und Zondek,[2] Pollag,[3] Jansen[4] u. a. Wir konnten aber zeigen,[5] daß eine selbst beträchtlich gegenüber der Norm gesteigerte Gefäßdurchlässigkeit, wofern man diesen Ausdruck bei-

1) Schittenhelm, A. u. Schlecht, H., Zeitschr. f. exper. Mediz. 9, 1919.
2) Maase, C. u. Zondek, H., Das Hungerödem. G. Thieme, Leipzig 1920.
3) Pollag, S., Die Ödemkrankheit. A. Hirschwald, Berlin 1920.
4) Jansen, W. H., Deutsches Arch. f. klin. Med. **131**, 1920.
5) Bauer, J. u. Aschner, B., Wiener klin. Wochenschr. 1919 Nr. 50.

behalten will, bestehen kann, ohne daß Ödembildung die Folge sein müßte. Die gesteigerte Gefäßdurchlässigkeit war anzunehmen, weil in diesen Fällen schon wenige Minuten nach einer rasch durchgeführten venösen Infusion von 500—550 ccm physiologischer NaCl-Lösung die zugeführte Flüssigkeitsmenge die Blutbahn verlassen hatte und das Blut im Gegensatz zum normalen Verhalten nicht mehr verdünnt, eventuell sogar etwas eingedickt war. Das war ja auch der Grund, die von de Crinis[1]) angegebene Methode zur Bestimmung der zirkulierenden Blutmenge durch Verdünnung mit einem abgemessenen Quantum physiologischer NaCl-Lösung als für pathologische Fälle unbrauchbar abzulehnen (vgl. auch J. Löwy[2])). Gesteigerte Durchlässigkeit der Kapillarwände für Wasser bedeutet also noch nicht Ödembildung. Von einer gesteigerten Durchlässigkeit für NaCl läßt sich wohl überhaupt nicht sprechen, denn intravenös zugeführtes NaCl verläßt, wie wir gezeigt haben, in blutisotonischer und, wie wir gleich hinzufügen wollen, auch in hypertonischer Lösung schon beim Gesunden nahezu augenblicklich die Blutbahn, um in die Gewebe abzuwandern.

Ganz ähnlich wie NaCl strömen auch andere in die Blutbahn gebrachte Substanzen sehr rasch in die Gewebe ab, so Sulfat, Phosphat, Nitrat, Dextrose, Laktose (Magnus,[3]) Münzer,[4]) v. Brasol,[5]) Klikowicz,[6]) Thannhauser u. Pfister,[7]) O. Schwarz u. Pulay,[8]) Bürger u. Hagemann,[9]) u. a.), Harnstoff (Nonnenbruch,[10])) Aminosäuren (van Slyke u. Meyer,[11])) Fett (Busquet u. Vischniac,[12])) Digitaliskörper (Gottlieb),[13]) Optochin (Schnabel)[14]) u. a. Es ist sehr die Frage, ob der von uns in gewissen Fällen beobachtete, abnorm rasche Abfluß des indierten Wassers überhaupt als Folge gesteigerter Gefäßdurch-

1) de Crinis, M., Zeitschr. f. phys. Chem. **99**, Bd. 1917.
2) Löwy, J., Zentralbl. f. inn. Med. 1920, Nr. 19, 819 u. Nr. 48, 337.
3) Magnus, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **44**, 68, 1900.
4) Münzer, E., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **41**, 74, 1898.
5) v. Brasol, Arch. f. (Anat. u.) Phys. 1884, 210.
6) Klikowicz, ibid. 1886, 518.
7) Thannhauser u. Pfister, Münchener med. Wochenschr. 1913, 2155.
8) Schwarz, O. u. Pulay, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. **17**, 1915.
9) Bürger, M. u. Hagemann, E. Zeitschr. f. exp. Med. **11**, 239, 1920.
10) Nonnenbruch, W., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **89**, 1921.
11) van Slyke, D. D. u. Meyer, G. M., Journ. of biol. chem. **16**, 197, 1913.
12) Busquet, H. u. Vischniac, Ch., C. R. Soc. Biol. **83**, Nr. 20, 908, 1920.
13) Gottlieb, R., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **82**, 1, 1917.
14) Schnabel, A., Bioch. Zeitschr. **112**, 112, 1920.

lässigkeit angesehen werden darf und nicht vielmehr bestimmte Bedingungen, die in der Gewebsbeschaffenheit gegeben sind, diesen raschen Abfluß bewirkt haben. Jedenfalls sollte mit dem Begriff der gesteigerten Gefäßpermeabilität viel vorsichtiger umgegangen werden, als dies im allgemeinen noch zu geschehen pflegt.

Dies bezieht sich übrigens auch auf die von Veil[1]) angenommene, der Urämie zugrunde gelegte Regulationsstörung im Austausch zwischen Blut und Gewebe infolge schwerster Schädigung der für diesen Austausch maßgebenden Faktoren, der Gefäß- und Lymphendothelien. Auch für den Diabetes insipidus wurden primäre Anomalien im intermediären Wasser- und Salzaustausch angenommen (Leschke,[2]) Veil[3])). Doch konnten wir[4]) ebenso wie Oehme[5]) zeigen, daß es sich hier nur um sekundäre Folgen einer primären Anomalie der Nierenfunktion handelt. Mit staunenswerter Präzision passen sich die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe der fortlaufenden Durchspülung des Organismus Insipiduskranker mit den oft ungeheueren Flüssigkeitsmengen an.

Nicht minder bewundernswert ist diese Anpassung bei Krankheitszuständen, in welchen die Nierentätigkeit im Sinne herabgesetzter Ausscheidungsfähigkeit gestört ist oder wo durch brüske Änderungen in der Tätigkeit der Nierenschleuse durch therapeutische Maßnahmen gelegentlich enorme Wasser- und Substanzmengen eliminiert werden, ohne daß nennenswerte Konzentrationsänderungen im Blute nachzuweisen wären. Auf diese wichtige Tatsache werden wir im folgenden noch eingehender zurückkommen. Zunächst weist sie uns aber auf die in neuerer Zeit mehrfach diskutierte Frage des extrarenalen Angriffspunktes der Diuretica hin.

Volhard[6]) präzisiert seinen extremen Standpunkt in dieser Frage mit folgenden Worten: „Ohne die Möglichkeit, daß die Diuretica die Nierengefäße erweitern und auch die Endothelien der Nierengefäße und die Epithelien der Niere zu verstärkter Leistung anregen können, leugnen zu wollen, müssen wir nach Beobachtungen

1) Veil, W. H., Bioch. Zeitschr. **91**, 1918.
2) Leschke, E., Zeitschr. f. klin. Med. **87**, 1918.
3) l. c.
4) Bauer, J. u. Aschner, B., Wiener Arch. f. inn. Med. **1**, 1920.
5) Oehme, C., Med. Klin. 1919, Nr. 35; Zeitschr. f. exp. Med. **9**, 251, 1919.
6) Volhard, F., Die doppelseit. hämatog. Nierenerkrankungen (Bright'sche Krankheit). Springer, Berlin, 1918.

am Krankenbette doch sagen, wie weit die Diuretica auf die Nieren wirken, ist noch ungewiß, daß sie aber überwiegend extrarenal angreifen und den Einstrom von Wasser in das Blut befördern, das steht unseres Erachtens außer Zweifel" (l. c. S. 127). Volhard stützt seine Auffassung durch die von ihm und seinen Mitarbeitern beobachtete Erscheinung, daß bei jeder Entwässerung der Wassersüchtigen durch Diuretica der Diurese ein deutlicher Wassereinstrom in das Blut vorausgeht, der sich aus einer Hydrämie mit Abnahme der Eiweißkonzentration und Trockensubstanz sowie der Erythrocytenzahl erschließen läßt. Nicht nur die eigentlichen Diuretica, sondern auch Strophantin, protrahierte warme Bäder, Schwitzprozeduren und Aderlaß sollen die Diurese auf dem Umwege über die primär entstehende Hydrämie in Gang setzen; sie sollen also primär hauptsächlich an der „Vorniere", d. h. an den den Austausch zwischen Gewebs- und Blutflüssigkeit vermittelnden Endothelzellen angreifen. Diesen Standpunkt vertritt Volhard[1]) auch noch angesichts der von Veil und Spiro[2]) vorliegenden Untersuchungen.

Veil[3]) konstatierte an gesunden Menschen stets eine Bluteindickung bei der durch Purinkörper herbeigeführten Diurese, nur bei Ödematösen fand er eine Blutverdünnung, die er aber als die durch den sekundären Einstrom der Gewebsflüssigkeit bedingte Folge der primären Diuresewirkung ansieht. Theocin und die anderen Purinkörper führen nach Veil und Spiro stets zu einer Eindickung, meistens auch zu einer NaCl-Verarmung des Blutes, und zwar auch am entnierten Tier, also offenbar nicht infolge der renalen Ausschwemmung von Wasser und NaCl sondern infolge ihres Abströmens in die Gewebe. Die Purindiurese würde also nach der Darstellung Spiro's[4]) gewissermaßen gleichzeitig durch die Glomerulusschlingen in die Nierenkanälchen und durch die Körperkapillaren in die Gewebe hinein erfolgen. Volhard hält jedoch diesen Versuch am Tier und an nicht ödematösen Menschen nicht für beweisend und erblickt „die therapeutische und sicher extrarenale Wirkung" nicht in der Bluteindickung sondern in der Blutverdünnung, in der der Diurese vorangehenden Hydrämie. In

1) Volhard, F., Diskussionsbemerkung in Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 32, 1033.

2) Veil, W. H. u. P. Spiro, Münchener med. Wochenschr. 1918, Nr. 41, 1119.

3) Veil, W. H., Deutsches Arch. f. klin. Med. 112, 1913 u. 113, 1914.

4) Spiro, P., Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 84, 1919.

dieser Streitfrage sind wir nun auf Grund mehrjähriger Untersuchungen in der Lage, Stellung zu nehmen.

Die Untersuchungen wurden in der Weise vorgenommen, daß nach einer entsprechenden Vorperiode, in der keine wesentliche medikamentöse Beeinflussung stattfand, das Diureticum intravenös verabreicht wurde. Das zur Untersuchung benötigte Blut wurde durch Punktion aus den Venen der Ellenbeuge entnommen, jedoch stets ohne vorangehende Stauung. Bei einiger Übung gelingt es leicht, auch ganz ohne Stauung genügend große Blutmengen zu gewinnen. Die Versuche wurden stets früh morgens am liegenden Patienten, in der Regel im nüchternen Zustande vorgenommen. Die Eiweißbestimmung geschah mit dem Pulfrich'schen Eintauchrefraktometer, der NaCl-Gehalt wurde nach dem sehr genauen jodometrischen Verfahren von Mc Lean und van Slyke[1]) bestimmt. Durch Doppelbestimmungen überzeugten wir uns wiederholt von der Zuverlässigkeit der Resultate. Die in den Tabellen gemachte Angabe über diuretische Wirkung bezieht sich auf die 24stündige Harnmenge.

Aus den in Tabelle I angeführten Versuchen ergeben sich folgende Tatsachen: 1. Die Diuretica Theocin, Theophyllin und Euphyllin erzeugen, wenn sie intravenös verabreicht werden, keine Hydrämie sondern, wie dies Veil und Spiro angegeben und auch schon Nonnenbruch und Szyszka[2]) bestätigt haben, eine Bluteindickung. Diese Wirkung kann nur durch unmittelbare Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches an den Kapillarendothelien der Gewebe und nicht etwa als Folge einer diuretischen Wirkung erklärt werden, da sie sich schon binnen wenigen Minuten und auch dann einstellt, wenn eine nennenswerte Diurese gar nicht eingesetzt hat. Das entspricht ja auch den analogen Beobachtungen Veil und Spiro's an nephrektomierten Tieren. Die Diurese kann, wie z. B. Nr. 5 zeigt, sehr beträchtlich sein, ohne daß auch nur die von Volhard postulierte initiale und geringfügige Hydrämie eingetreten wäre. In einem einzigen Falle, in Nr. 8, fanden wir eine minimale, nur 0,09% Eiweiß betragende Verdünnung des Blutes 5 Min. nach der Injektion von Euphyllin. Diese Wertänderung liegt zweifellos innerhalb der Fehlergrenzen; überdies hat gerade in diesem Falle mit ausgebreiteten Ödemen eine diuretische Wirkung nicht eingesetzt.

1) McLean, F. C. u. van Slyke, D. D., Journ. of. biol. chem. 21, 361, 1915.

2) Nonnenbruch, W. u. Szyszka, W., Deutsch. Arch. f. klin. Med. 134, 1920.

Tabelle I.

Nr.	Präparat	Zeit	Serum: Refrakt.	Serum: Eiweiß in %	Serum: NaCl in %	Versuchszahl und Fall	Bemerkungen
1	Theocin 0,3 : 15,0 venös.	vorher nach 6'	62,25 63,2	8,762 8,965	0,5496 0,5523	95. R. F., ♀, 65 J. Dyspepsie.	
2	Theophyllin natrio-acetic. 0,25 : 5,0 venös.	vorher nach 20' nach 2 St. 20'	52,0 52,02 55,35	6,552 6,556 7,276	0,5252 0,5968 0,5677	24. G. M., ♀, 60 J. Sekund. Leberkrebs mit allgem. marant. Hydrops.	Spärlicher hochgestellter Harn (spez. Gew. 1028) Ödemflüssigkeit mittels Curschmann'scher Nadeln ½ St. vor bis 3 St. 20 Min. nach d. Injektion aufgefangen u. in 5 Portionen untersucht. Refraktom. 21,8 — 22,0 — 21,8. NaCl 0,6878 — 0,6748 — 0,6553 %. Keine Diuresewirkung.
3	Theophyllin natrio acetic. 0,25 : 10,0 venös.	vorher nach 12' nach 38'	59,35 59,35 60,0	8,139 8,139 8,28	0,3290 0,3782 0,3245	73. K. K., ♀, 60 J. Chron. Glomerulonephritis mit Hochdruck u. Urämie (Autopsie). Geringes Ödem.	Salzfreie Kost.
4	Euphyllin 0,5 venös.	vorher nach 7' nach 1 St.	56,15 58,3 58,3	7,448 7,913 7,913	0,5724 0,5663 0,5684	208. R. J., ♀, 62 J. Carcinoma abdominis.	Keine diuretische Wirkung.
5	Euphyllin 0,36 venös.	vorher nach 12'	53,6 55,3	6,898 7,265	0,5658 0,5329	215. R. S., ♀, 57 J. Inkompens. Mitralvitium. Ödeme.	Diurese steigt von 550 ccm auf 2700 ccm, Ödeme schwinden.
6	Euphyllin 0,36 venös.	vorher nach 4' nach 11'	55,3 55,75 57,2	7,265 7,362 7,675	0,5312 — 0,5132	218. Derselbe Fall, eine Woche später. Hochgradige Oligurie.	Diurese steigt von 100 ccm auf 650 ccm.
7	Euphyllin 0,36 venös.	vorher nach 3' nach 20'	59,45 60,15 60,40	8,161 8,312 8,366	0,5505 0,5328 —	218 a. L. J., ♂, 63 J. Tbc. periton. mit Ascites.	Keine diuretische Wirkung.
8	Euphyllin 0,36 venös.	vorher nach 5'	54,23 53,8	7,034 6,941	0,4709 0,4760	219. P. K., ♂, 60 J. Aleukämische Lymphomatose mit allg. Hydrops (Autopsie).	do.

2. Die Änderung des NaCl-Spiegels im Blutserum geht der Änderung des Eiweißgehaltes nicht parallel. Nach Theocin und Theophyllin fanden wir im Gegensatz zu Veil und Spiro eine initiale Zunahme des NaCl im Serum, wie wir dies schon früher angegeben haben.[1]) Übrigens ist der initiale Anstieg des Serumkochsalzes auch aus der Kurve 1 von Veil und Spiro zu entnehmen. Dem Anstieg des NaCl-Wertes im Blute entspricht die in Nr. 2 beobachtete deutliche Abnahme des NaCl-Gehaltes in der Ödemflüssigkeit. Es kann also von einem Abströmen des NaCl aus dem Blute in die Gewebe unter der Wirkung des Theophyllins hier — im Gegensatz zu Veil und Spiro — gewiß keine Rede sein. Die gleiche Wirkung, nämlich Abnahme des NaCl in der Ödemflüssigkeit bei Zunahme desselben im Blut hat Beckmann[2]) in der ersten Zeit nach einmaliger Verabreichung einer hohen Diuretindosis beobachtet.

Euphyllin bewirkte konform den Angaben Veil und Spiro's eine NaCl-Verarmung des Serums. Auf die Dissoziation in der Verschiebung des Wassers und NaCl macht auch Spiro aufmerksam, ebenso darauf, daß offenbar nicht alle Diuretica der Purinreihe den gleichen Einfluß auf die NaCl-Verschiebung ausüben. Während nämlich in Spiro's Versuchen das Coffein. pur., Theocin. pur. und Theocin. natrioacetic. den NaCl-Spiegel im Serum drückten, stieg bei Kaninchen auf Coffein. natriobenzoic. das Serum-NaCl an. Er schließt daraus mit Recht, daß die Verminderung des Wassergehaltes im Blute und die Veränderung des NaCl-Spiegels nach Verabreichung von Purinkörpern voneinander unabhängige Effekte darstellen und auf der Wirksamkeit verschiedener Regulationsmechanismen beruhen. Eine wesentliche pharmakodynamische Differenz zwischen Euphyllin und Theocin-Theophyllin haben — allerdings bezüglich der gerinnungsbeschleunigenden Wirkung auf das Blut — auch Nonnenbruch und Szyszka festgestellt.

3. Veil und Spiro sind der Meinung, daß der NaCl-Bestand des Blutes maßgebend ist für die diuretische Wirkung der Purinkörper. Sinkt dieser Bestand unter ein gewisses Niveau, dann bleibt die Purindiurese aus, wird NaCl zugeführt, so tritt die Diurese wieder ein. Darauf sollte die bekannte Erscheinung der „Ermüdung“ bei der Purinkörperdiurese beruhen. Aus unseren

1) l. c. In Nr. 1 ist die zweite Blutentnahme offenbar noch vor dem Einsetzen der charakteristischen Austauschvorgänge erfolgt, wie wir sie z. B. nach peroraler Theocinverabreichung später noch kennen lernen werden.

2) Beckmann, K., Deutsches Arch. f. klin. Med. 135, 1921.

Versuchen läßt sich der Schluß ziehen, daß der NaCl-Gehalt des Blutes keinesfalls allein maßgebend sein kann für die diuretische Wirkung verabreichter Purinkörper. Damit befinden wir uns in Übereinstimmung mit Beckmann.

Wenn also unsere bisher besprochenen Versuche zeigen, daß die von Volhard vertretene Lehre unhaltbar ist, der zufolge die Purinkörperdiurese in erster Linie infolge einer extrarenal entstandenen Hydrämie erfolgen soll, so können wir ebenso wenig den Schluß ziehen, daß der von Veil und Spiro eingenommene Standpunkt zutreffend wäre. Ja, wie die folgende Tabelle zeigt, ist er ebenso abzulehnen wie der Volhard'sche.

Tabelle II.

Nr.	Präparat	Zeit	Serum			Versuchszahl und Fall	Bemerkungen
			Refrakt.	Eiweiß %	NaCl in %		
1	Diuretin 0,75 : 5,0 venös.	vorher	53,6	6,898	0.5685	55. Sch. A., ♂, 58 J. Emphysema pulm. Dilatatio cordis.	Keine Diurese.
		nach 30'	50,5	6,228	0,5526		
		nach 2 St. 30'	50,9	6,314	0,5789		
2	Diuretin 1,0 : 10,0 venös.	vorher	51,0	6,336	0,4678	60. J. H., ♂, 25 J. Concretio pericard. c. corde. Ödeme.	Keine Diurese.
		nach 40'	48,2	5,728	0,4079		
3	Diuretin 1,0 : 10,0 venös.	vorher	58,95	8,053	0,6050	61. W. J., ♀, 21 J. Ulcus vent.	3. Blutentnahme 4 Stunden nach dem Mittagessen. Keine Diurese.
		nach 30'	57,4	7,718	0.6026		
		nach 7½ St.	55,6	7,330	0,6184		
	Diuretin 2,0 : 20,0 venös.	vorher	58,3	7,913	0,5946	70. B. J., ♀, 54 J. Permanenter arterieller Hochdruck (über 200 RR).	Keine Diurese.
		nach 6'	59,22	8,112	0,5833		
		nach 35'	58,4	7,934	0,5833		

Wenn zwischen Theocin-Theophyllin einer- und Euphyllin andererseits bezüglich der extrarenalen Beeinflussung des NaCl-Spiegels im Blute ein Unterschied besteht, so unterscheiden sich bezüglich des Einflusses auf den Wassergehalt des Blutes alle diese drei Mittel vom Diuretin. Das Diuretin verursacht in der Regel, wenn es intravenös gegeben wird, zum Unterschied vom Theocin, Theophyllin und Euphyllin keine Bluteindickung sondern eine ausgesprochene Hydrämie. Diese Hydrämie wirkt nicht, wie es

sich Volhard vorstellt, als auslösendes Moment der Diurese, denn in keinem der Fälle, auch nicht bei dem zweiten, hydropischen, bewirkte das intravenös gegebene Diuretin eine nennenswerte Vermehrung der Harnmenge. Bei Nr. 4 kam es unter der Wirkung des Diuretins zu keiner Hydrämie, ja sogar zu einer geringfügigen Eindickung des Blutes, die offenbar rasch wieder abklang. Wahrscheinlich hängt dies mit einer Besonderheit des Krankheitsfalles zusammen, auf welche wir in einer folgenden Mitteilung noch näher zu sprechen kommen werden. Es handelte sich um eine permanente arterielle Drucksteigerung über 200 mm Hg RR und, wie wir später eingehender darzulegen beabsichtigen, besteht bei derartigen Fällen eine gewisse Herabsetzung der Disponibilität des Gewebswassers; solche Fälle reagieren sehr häufig auch auf die intravenöse Injektion hypertonischer Salzlösungen nicht oder nur in beschränktem Maße mit einem Einstrom von Gewebsflüssigkeit. Der Fall wäre also für die Beurteilung der Diuretinwirkung auf die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe zunächst auszuscheiden und beansprucht von einem ganz anderen, später zu verfolgenden Gesichtspunkt besonderes Interesse. Der NaCl-Spiegel des Blutes blieb in drei Fällen fast unbeeinflußt, nur im zweiten Falle sank er ab; es ist dies auch der Fall, in welchem die stärkste Verdünnung des Blutes eintrat.

Ehe wir auf die Bedeutung dieser sicherlich extrarenal zustande kommenden Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben eingehen, haben wir vorerst zwei Fragen zu erledigen: erstens ob die von uns gefundenen Änderungen im Eiweißgehalt des Blutserums einen Schluß auf Zustrom oder Abfluß eiweißfreier oder mindestens sehr eiweißarmer Flüssigkeit in die oder aus der Blutbahn zulassen; zweitens ob ein solcher Zustrom überhaupt durch die Kapillarendothelien und nicht etwa auf dem Wege der Lymphgefäße durch den Ductus thoracicus erfolgt.

Was den ersten Punkt anlangt, so betont ja seit einiger Zeit Nonnenbruch[1]) immer wieder, daß die Bestimmung des Refraktionswertes allein keinen brauchbaren Maßstab für die Veränderungen der Blutkonzentration abgeben könne und hierzu einzig und allein genaue Erythrocytenzählungen im Kapillarblut und zwar wie dies Nägeli angegeben hat, nach einem heißen Handbad von

1) Nonnenbruch, W., Deutsches Arch. f. klin. Med. **136**, 1921 — Nonnenbruch u. Szyszka, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. **86**, 281, 1920. Bogendörfer u. Nonnenbruch, Deutsches Arch. f. klin. Med. **133**, 389, 1920 u. l. c.

5 Min. Dauer geeignet seien, denn es sei festgestellt, daß die durch die Kapillarendothelien ein- und austretende Flüssigkeit durchaus nicht eiweißfrei sein müsse, sondern recht erhebliche Eiweißmengen mitführen könne (Bogendörfer und Nonnenbruch.[1]) Daß Eiweiß unter gewissen Umständen tatsächlich durch die Gefäßwände hindurchtreten kann, ist ja vor allem durch die Magnus'schen Versuche erwiesen, aber da handelt es sich doch wohl um ganz grobpathologische Vorgänge, wo ein Tier mit verhältnismäßig ungeheueren Flüssigkeitsmengen durchspült wird. Und selbst da braucht ein derartiger Austausch von Eiweiß zwischen Blut und Gewebe eine gewisse Zeit und kann kaum im Laufe weniger Minuten zustande kommen. Es ist ja ähnlich wie mit der Permeabilität der Glomerulusschlingen in der Niere für Eiweiß, welche auch nur unter gewissen pathologischen Bedingungen einen nennenswerten Grad erreicht. Eine „Albuminurie ins Gewebe" (Eppinger[2]) setzt doch immer krankhafte Veränderungen der beteiligten Apparate voraus (vgl. auch Beckmann,[1]) ja Ellinger und Heymann[3]) halten nicht einmal den Beweis für erbracht, daß Plasmaeiweiß in vermehrter Menge durch die Gefäße hindurchtreten kann, und wir dürfen wohl mit Bayliß,[4]) Böhme[5]) Öhme,[6]) Ellinger,[3]) u. a. annehmen, daß die Blutgefäßwände in der Norm Kolloide nicht passieren lassen und daher im allgemeinen aus einer Zunahme des Eiweißgehaltes im Serum auf einen Flüssigkeitsaustritt aus dem Blute und umgekehrt aus einer Abnahme des Eiweißgehaltes auf einen Rücktritt von Gewebsflüssigkeit in das Blut geschlossen werden darf.

Wie langsam und mangelhaft Kolloide aus den Geweben in die Blutbahn eindringen, geht aus den Versuchen von Smith, Belt und Whipple[7]) über den Ersatz der Plasmaproteine nach deren Entfernung aus dem Blute (sog. „Plasmapharesis") hervor. Wird jungen Hunden Blut aus der Arterie entnommen und gleichzeitig eine entsprechende Erythrocytensuspension in kolloidfreier Locke'scher Lösung in die Vene infundiert, so kann man eine Ver-

1) l. c.
2) Eppinger, H., Zur Pathol. d. menschl. Ödems. Springer, Berlin 1917.
3) Ellinger, A., u. Heymann, P., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 90, 1921.
4) Cit. nach Ellinger u. Heymann.
5) Böhme, A., Deutsches Arch. f. klin. Med. 103, 522, 1911.
6) Öhme, C., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 89, 301, 1921.
7) Smith, H. P., Belt, A. E. u. Whipple, G. H., Amer. journ. of physiol. 52, 54, 1920. (Ref. Kongreßzentr. 18, 516.)

minderung der Serumproteine bis auf $^1/_4$ erreichen. Der Ersatz der Serumproteine setzt zwar schon in den ersten 15 Min. ein, beträgt aber in dieser Zeit nicht mehr als 0,5—0,7%, in den ersten 24 Stunden nur etwa 2%. Es ist also mit Rücksicht auf die Langsamkeit und das geringe Ausmaß der eventuellen Eiweißverschiebungen zwischen Blut und Geweben die von uns gewählte refraktometrische Methode ausreichend, um sich ein Urteil über Flüssigkeitsbewegungen durch die Kapillarendothelien zu bilden.

Daß die Endothelien etwa unter der Einwirkung der verwendeten Pharmaka eiweißdurchlässiger geworden sein sollten, ist höchst unwahrscheinlich, da dies ja auch für die Glomerulusendothelien der Niere nicht der Fall ist. Andererseits ist es gewiß, daß Hämoglobinbestimmungen oder Erythrocytenzählungen im Kapillarblut recht beträchtliche Fehlerquellen mit sich bringen, die wohl auch durch die Vorsichtsmaßnahme von Bogendörfer und Nonnenbruch nicht völlig zu beseitigen sein dürften (vgl. F. O. Heß[1]), welche überdies für unsere Zwecke eine neue Fehlerquelle eingeführt hätte, da es nicht bekannt ist, ob nicht ein heißes Handbad allein schon Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben anregt. Die Versuchsprotokolle Bogendörfer's und Nonnenbruch's legen eine solche Annahme sogar nahe. Auch P. Schenk[2]) bezweifelt die Zweckmäßigkeit der Erythrocytenzählung im Kapillarblut zum Zwecke der Beurteilung der Blutkonzentration und Spiro,[3]) der Mitarbeiter Veil's, hat sich ebenso wie Bürger und Hagemann[3]) und wie wir mit der refraktometrischen Bestimmung begnügt.

Schon im Jahre 1888 haben ja J. Cohnstein und N. Zuntz[4]) nachweisen können, daß die Verteilung der Erythrocyten in den verschiedenen Gefäßgebieten wechselnd ist und von der Weite der Kapillaren abhängt. Die Kapillaren sind ärmer an Blutkörperchen als die großen Gefäßstämme und ihr relativer Gehalt an Erythrocyten schwankt mit ihrer Weite und der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Enge Kapillaren führen relativ viel Plasma und wenig Erythrocyten, werden die Kapillaren weiter, so nimmt die Erythrocytenzahl in ihnen zu. Selbstverständlich muß sie dem entsprechend in anderen Kapillaren abnehmen. So können Kontraktionszustände gewisser Gefäßgebiete z. B. der Abdominalgefäße die Verteilung

1) Heß, F. O., Deutsches Arch. f. klin. Med 137, 200, 1921.
2) Schenk, P., Zeitschr. f. exper. Med. 11, 166, 1920.
3) l. c.
4) Cohnstein, J. u. Zuntz, N., Pflüger's Arch. f. Physiol. 42, 303, 1888.

der roten Blutkörperchen erheblich beeinflussen, d. h. ihre Zahl in der Peripherie erhöhen, Erweiterungen ihre Zahl erniedrigen. Durch starken Druck auf die angestochene Fingerkuppe ändert sich die Beschaffenheit des austretenden Blutes in der Weise, daß die Erythrocytenzahl ab-, die Serumkonzentration aber zunimmt. Auch unter verschiedenartigen anderen Umständen, so bei Stauung, Kältewirkung, beim Heben oder Senken des Armes u. a. ändern sich die relative Erythrocytenzahl und die Serumkonzentration nicht gleichsinnig (vgl. Böhme[1]). Wegen der quantitativ nicht genügend übersehbaren Sedimentierungsvorgänge der roten Blutkörperchen wird man also wohl im allgemeinen mit Böhme den Änderungen der refraktometrisch bestimmten Serumkonzentration eine größere Bedeutung für Fragen des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben einräumen dürfen als den Veränderungen der relativen Erythrocytenmenge. Das lehrten uns auch eigene spezielle Erfahrungen.

Die zweite Frage ist, ob der von uns beobachtete extrarenal ausgelöste Flüssigkeitszustrom aus den Geweben überhaupt durch die Gefäßwandendothelien hindurch und nicht vielmehr durch eine stärkere Lymphzufuhr via Ductus thoracicus stattfindet. Dies ist um so näher liegend, als K. Spiro und H. Schneider[2]) feststellen konnten, daß nach Koffeininjektion die aus dem Ductus thoracicus ausfließende Lymphmenge beim Kaninchen in der auf die Injektion folgenden halben Stunde um das Drei- bis Fünffache stieg. Da die Lymphe erheblich eiweißärmer ist als das Blutserum, könnte die von uns beobachtete Diuretinwirkung auf den Bluteiweißwert sehr wohl der Beobachtung Spiro und Schneider's entsprechen und durch einen vermehrten Lymphzufluß via Ductus thoracicus bedingt sein. Wir sind um so weniger in der Lage, auf Grund unserer bisherigen Versuche diese Frage zu entscheiden, als wir die Hydrämie erst $^1/_2$ Stunde nach der Diuretininjektion festgestellt haben und vorläufig nicht wissen, ob sie auch schon sofort nach der Injektion eintritt, was dann eher zugunsten eines Austausches durch die Kapillarendothelien sprechen würde. Es wäre jedenfalls bemerkenswert, daß die lymphagoge Wirkung des Koffeins und Diuretins — wofern überhaupt diese Alternative zutrifft — dem Theocin, Theophyllin und Euphyllin nicht zukommt.

Wie dem auch sei, es hat sich ein prinzipieller Unterschied

---

1) l. c.
2) Cit. nach P. Spiro, l. c.

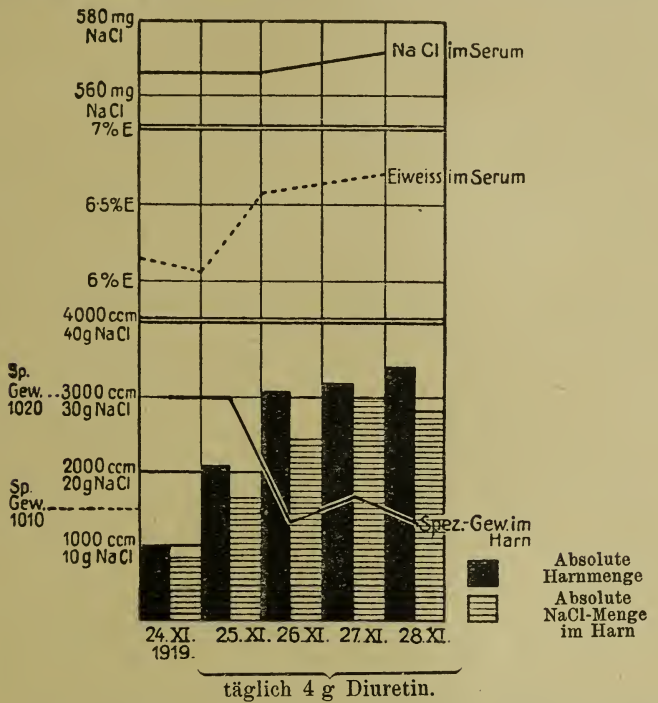
zwischen dem Diuretin einerseits und dem Theocin-Theophyllin und Euphyllin andererseits bezüglich der extrarenal ausgelösten Flüssigkeitsverschiebungen im Organismus herausgestellt und ebenso zeigt die NaCl-Verschiebung Differenzen zwischen allen drei Arten von Purinkörpern. Daraus allein muß es eigentlich schon recht fraglich erscheinen, ob denn diese extrarenalen Wirkungen der Purinkörper überhaupt mit der Diurese etwas zu tun haben. Volhard hält die extrarenal entstehende Hydrämie für das maßgebendste Moment bei der diuretischen Wirkung, Spiro glaubt, die extrarenal entstehende Eindickung des Blutes unter dem Einfluß von Theocin sei an der Auslösung der Purinkörperdiurese beteiligt. Wir müssen einen unmittelbaren kausalen Zusammenhang zwischen der geschilderten extrarenalen Wirkung der Diuretica und ihrem diuretischen Effekt überhaupt ablehnen. Die Gründe hierfür sind folgende:

1. Es besteht, wie wir eben besprochen haben, kein Parallelismus zwischen diuretischem Effekt und der Art und Größe der Wasser- und NaCl-Verschiebung zwischen Blut und Geweben.

2. Die gleichen extrarenalen Wasser- und NaCl-Verschiebungen zwischen Blut und Geweben lassen sich auch durch andere Mittel und Maßnahmen herbeiführen, welchen eine diuretische Wirkung nicht zukommt. Von dieser Beobachtung soll in einer späteren Mitteilung die Rede sein. Hier sei nur bemerkt, daß die venöse Injektion hypertonischer Salz- oder Traubenzuckerlösungen in der Regel von einer Blutverdünnung, also einer Hydrämie gefolgt ist, die aber durchaus keine Diurese zur Folge haben muß.

3. Verfolgt man die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben, also speziell den Eiweiß- und NaCl-Wert im Serum während einer durch perorale Darreichung der üblichen Diuretica hervorgerufenen mächtigen Diurese, so ist man verblüfft, mit welcher Beharrlichkeit der Eiweiß- und NaCl-Wert im Serum konstant erhalten wird, obwohl dem Blute plötzlich gewaltige Wasser- und NaCl-Mengen durch die Niere entzogen werden. Wir sehen z. B. an den beiden Kurven 1 und 2 unter Diuretinbehandlung eine gewaltige Wasser- und NaCl-Ausfuhr durch die Nieren eintreten, die Harnmengen steigen im ersten Falle von 1 auf $3^1/_2$ Liter, im zweiten sogar von 500 ccm bis auf 7 Liter pro Tag, ohne daß sich diese plötzlich einsetzende, kolossale Entziehung im Eiweiß- oder NaCl-Wert des Serums in nennenswertem Grade kundgeben würde. Das renal ausgeschiedene NaCl strömt prompt in der ent-

sprechenden Menge aus den Geweben nach und der Eiweißwert steigt erst, wenn nicht mehr genügend Flüssigkeit in den Geweben zum Ersatz der ausgeschiedenen disponibel ist. Im ersten Falle ohne nennenswerte Ödeme steigt er demzufolge früher, im zweiten mit beträchtlichem Hydrops hält er sich während der Zeit der maximalen Diurese konstant und steigt erst an, als auch schon die diuretische Wirkung abflaut. Kein Unvoreingenommener wird bei Betrachtung dieser Kurven auch nur an die Möglichkeit denken,



Kurve 1. Versuch 63, Sch. A., ♂, 62 J., Emphysem. Cardiale Dekompensation.

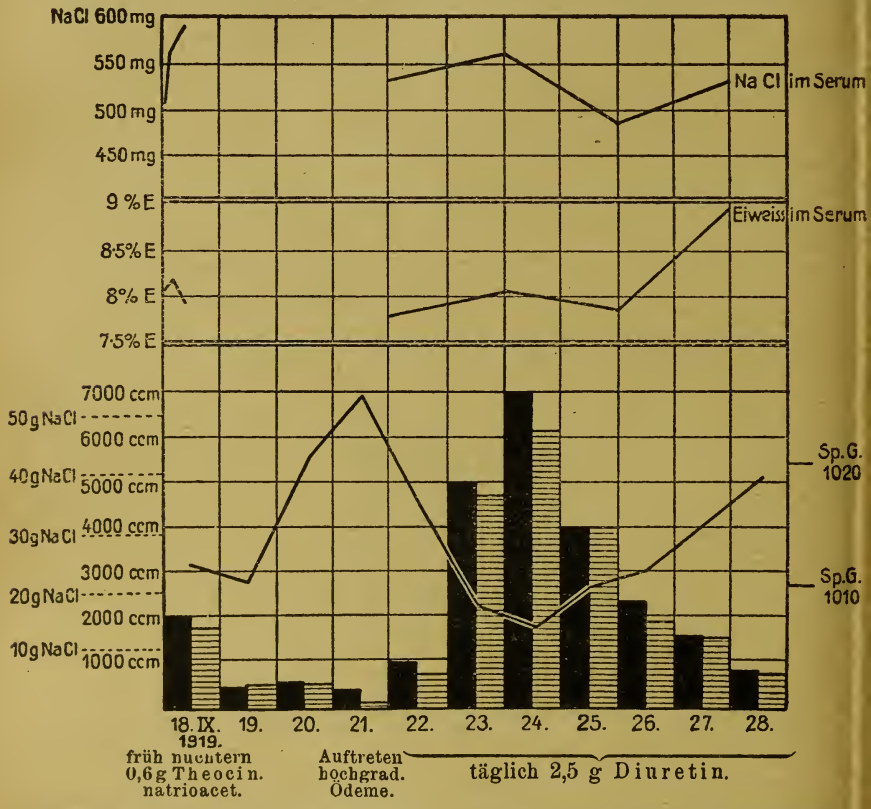
es könnten primäre Änderungen in den extrarenalen Austauschvorgängen zwischen Blut und Geweben die Diurese hervorgerufen haben, jeder wird herauslesen, daß die sonderbare Konstanz der Blutwerte nur darauf beruhen kann, daß eben gerade so viel an Wasser und NaCl aus den Geweben in das Blut nachrückt, als ihm durch die Niere entzogen wird (vgl. auch Meyer und Gottlieb),[1]) oder, wie dies Veil[2]) selbst früher einmal im Gegensatz

1) Meyer, H. H., u. Gottlieb, R., Exper. Pharmakologie. 4. Aufl., S. 403. Urban u. Schwarzenberg 1920.

2) Veil, W. H., Deutsches Arch. f. klin. Med. 113, 1914.

zu seinen späteren Anschauungen ausdrückte, nicht die Diurese ist abhängig von der Blutverdünnung sondern die Blutkonzentration ist abhängig von der Diurese.

Wenn Nonnenbruch,[1]) der nach Novasurol trotz erheblicher Diurese keine nennenswerte Änderung in der Blutkonzentration nachweisen konnte, meint, es zeige dies, „wie wenig wir in der Lage sind, aus derartigen quantitativen Bestimmungen der Blutwerte



Kurve 2. Versuch 22., K. M., ♂. 53 J. Schwer dekompensierte Mitralstenose und -insufficienz (Autopsie).

und einem darin eventuell einmal sich ausdrückenden Wassereinstrom in die Gefäßbahn oder Wasserausstrom aus der Gefäßbahn Schlüsse auf das Wesen einer diuretischen Wirkung zu machen", so können wir dieser Auffassung nicht beistimmen. Der Befund Nonnenbruch's spricht u. E. dafür, daß auch die Novasuroldiurese durch eine primäre Nierenwirkung zustande kommt, ob nun

1) Nonnenbruch, W., Münchener med. Wochenschr. 1921, Nr. 40, 1282.

daneben noch extrarenale Effekte, wie Steigerung der Perspiration, auftreten oder nicht. Denn ein primär extrarenales Ereignis kann seinen Einfluß auf die Diurese nur durch Vermittlung des Zirkulationsapparates, durch Änderung der Blutzusammensetzung oder durch nervös-reflektorische Einwirkung auf die Nieren geltend machen. Keines dieser Momente konnte Nonnenbruch in seinen Novasurolversuchen feststellen. Nur auf Grund einer Steigerung der Perspiration durch Novasurol dessen diuretische Wirksamkeit als primär extrarenal bedingt anzusehen, halten wir für unzulässig.

Die oben beschriebenen extrarenalen Verschiebungen von Wasser und NaCl zwischen Blut und Gewebe, welche wir nach intravenöser Darreichung der Diuretica gesehen haben, kommen in den Diuretinkurven nicht zum Ausdruck, wo die Blutuntersuchung nur einmal täglich ausgeführt wurde. In Kurve 2 sieht man allerdings, daß auch nach peroraler Theocingabe der Eiweißwert anfangs etwas ansteigt, viel mehr noch aber das Serum-NaCl zunimmt, ganz wie wir es im Gegensatz zu Veil und Spiro nach venöser Applikation oben beschrieben haben. In einem anderen Falle, bei einem etwa 40jährigen Manne mit einer luetischen Nephrose und hochgradigen Ödemen (Vers. 21), stieg der NaCl-Gehalt des Blutserums nach 0,6 Theocin natrioacet. per os im Laufe von $2^1/_4$ Stunden von 518,7 mg % auf 612,5 mg % und betrug nach weiteren $1^1/_2$ Stunden noch 605,6 mg %. Der Eiweißwert stieg in den gleichen Zeiten ganz wie in Kurve 2, zunächst von 5,75 % auf 6,03 %, um dann auf 5,43 % abzusinken. Die erzielte Diurese war hier recht mäßig. Bei demselben Manne brachte zehn Tage später mehrtägige Darreichung von 3 g Diuretin gleichfalls nur eine vorübergehende geringe Diurese zustande, ohne daß sich während dieser Zeit der Refraktometerwert und der NaCl-Gehalt des Serum überhaupt nennenswert geändert hätte.

An der extrarenal einsetzenden Wirkung der Diuretica ist also nach allem gar nicht zu zweifeln, am klarsten tritt sie ja an dem NaCl-Einstrom ins Blut nach Darreichung von Theocin hervor, welcher sicherlich noch vor dem Einsetzen einer nennenswerten Diurese statthat und mit einer gleichzeitigen Eindickung des Blutes einhergeht. Diese extrarenale Wirkung der Diuretica kann aber nicht maßgebend sein für den Eintritt der Diurese, sie kann bestenfalls ihren Grad und Verlauf modifizieren. Gegen die lange Zeit herrschende Auffassung, daß die Nierenarbeit unmittel-

bar diktiert wird von der Blutzusammensetzung und mehr oder minder komplizierte aber exakte und fixe Beziehungen bestehen zwischen dem Gehalt des Blutes an gewissen Substanzen und deren renaler Ausscheidungsgröße (vgl. u. a. besonders Ambard,[1]) sind ja nun schon maßgebende Stimmen aufgetreten (vgl. O. Schwarz,[2]) Oehme[3]) u. a.). Die Nierenarbeit wird viel weniger durch die Zusammensetzung des Blutes als durch die des ganzen Körpers (O. Schwarz) bestimmt, wenn uns auch der Weg, auf welchem die Regulation der gegenseitigen Wechselwirkung von Geweben und Nieren erfolgt, noch unbekannt ist. Auf die Frage, wie die extrarenale Wirkung der Diuretica zustande kommt, ob sie auf einer „Umstimmung der Angiothelien" (Weber,[4])) einer unmittelbaren Beeinflussung der Gewebe (Beckmann[3])) oder etwa auf einer allgemeinen Kolloidwirkung (Ellinger[5])) beruht, sei zunächst nicht weiter eingegangen, nur ihre tatsächliche Existenz hervorgehoben. Die Versuche von Weber haben sie übrigens zuerst bewiesen, jene von Gaisböck[6]) und Erna Oeser[7]) nicht widerlegt.

Auch andere Diuretica als die der Purinreihe haben einen extrarenalen Angriffspunkt. Strophantin, intravenös gegeben, führt zu einer Blutverdünnung. Darauf hatte Lüthje[8]) als Erster aufmerksam gemacht, Volhard führt auf diese extrarenal hervorgerufene Hydrämie die diuretische Wirkung des Strophantins zurück. Auch wir konnten die Blutverdünnung nach Strophantin feststellen — der NaCl-Gehalt des Blutes hält sich gleich. Mit der diuretischen Wirkung möchten wir diesen Strophantineffekt aber so wenig in Zusammenhang bringen wie die extrarenalen Purinkörpereffekte. Nach intramuskulärer Digipuratinjektion sahen wir keine bemerkenswerte Änderung im Serum eintreten, ebensowenig nach einmaliger subkutaner Injektion von 6 ccm 25% Kampheröls bei einem Falle von Concretio pericardii cum corde mit Stauung und Ödemen. Treten Änderungen im Serum auf, wie in den von Beckmann[9]) untersuchten Fällen, so sind sie Folge der renalen Ausschwemmung, keinesfalls Ursache derselben. Für die

1) Cit. nach Schwarz, O.
2) Schwarz, O., Zentralbl. f. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. **19**, 451, 1915.
3) Öhme, C., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **89**, 301, 1921.
4) Weber, S., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **65**, 389, 1911.
5) Ellinger, Al., Münchener med. Wochenschr. 1920, Nr. 49, 1399.
6) Gaisböck, F., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. **66**, 387, 1911.
7) Oeser, Erna, Cit. nach Spiro, l. c.
8) Cit. nach Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med. **113**, 250.
9) l. c.

Kalomeldiurese hatte Jendrassik[1]) eine primär entstehende Hydrämie als maßgebend für die diuretische Wirkung angesprochen. Wir verfügen diesbezüglich über keine eigenen Erfahrungen. Harnstoff in der Dosis von 3,5—4,5 g auf 20 ccm Wasser intravenös injiziert hatte 30—60 Minuten nachher keine Veränderung im Eiweiß- und NaCl-Gehalt des Serums hervorgebracht. Auch der Reststickstoffwert blieb im Blut unverändert, da der zugeführte Harnstoff stoff sehr rasch aus der Blutbahn in die Gewebe abströmt (Nonnenbruch).[2]) Einer der untersuchten Fälle betraf eine kardiale Dekompensation mit Hydrops. Dagegen sahen wir bei einer luetischen Nephrose mit schweren Odemen unter täglicher peroraler Zufuhr von vier Eßlöffeln Urea innerhalb von zwei Tagen den Eiweißgehalt des Blutes von 5,9 % auf 6,84 %, den NaCl-Gehalt des Serums von 596,7 mg % auf 687,8 mg % ansteigen, wobei auch die Diurese in mäßigem Umfange zunahm. Eine primär extrarenale Wirkung läßt sich aus diesem Befunde nicht mit Sicherheit entnehmen. Nonnenbruch findet nach Harnstoffgaben keine gesetzmäßigen Schwankungen der Eiweiß- und NaCl-Werte des Serums (vgl. Henderson und Löwi.[3]))

So können wir wohl außer den Purinkörpern nur dem Strophantin und Kalomel eine gesetzmäßige primäre extrarenale Wirksamkeit in bezug auf die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben zuerkennen, wobei wir trotz der „Gesetzmäßigkeit" nicht verkennen dürfen, daß eben nach den wechselnden und mannigfachen Besonderheiten des Falles das effektive, am Eiweiß- und NaCl-Gehalt des Serums beurteilte Ergebnis verschieden sein kann. Wir meinen also, daß trotz der gleichartigen und gesetzmäßigen, in ihrem Wesen uns noch unbekannten extrarenalen Wirkung der besprochenen Substanzen die Eiweiß- und NaCl-Werte im Serum verschiedene Schwankungen zeigen können, da diese eben nicht bloß von jener gesetzmäßigen extrarenalen Wirkung der Purinkörper, des Strophantins und Kalomels sondern auch von dem Wasser- und NaCl-Bestand im Blut und Gewebe, von ihrem Bindungszustand, vom Quellungsdruck der Blut- und Gewebekolloide, vom Zustand des Zirkulations- und Lymphapparates, vor allem der kleinen Gefäße und vom Grade der renalen und sonstigen sekretorischen Elimination aus dem Blute mitabhängen. So ein-

1) Jendrassik, E., Deutsches Arch. f. klin. Med. 38, 499 und 47, 226.
2) Nonnenbruch, W., Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 89, 200, 1921.
3) Henderson, V. E. u. Löwi, O., Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 53, 19, 1905.

fach liegen eben die Verhältnisse nicht, wie sie sich Veil ursprünglich vorstellte: Die Diurese beim Nichtödematösen erfolge stets unter Bluteindickung, weil der Gewebeafflux nicht Schritt hält mit der Elimination von Wasser und NaCl aus dem Blute; die Entwässerung des Ödematösen aber erfolge stets, ob nun kardiale oder renale Ödeme vorliegen und ob sie mit diesen oder jenen Maßnahmen beseitigt werden, unter anfänglicher Hydrämie und nachfolgender Eindickung des Blutes, wobei die Hydrämie als Ausdruck des überschüssigen Nachströmens der Gewebsflüssigkeit unter dem Einfluß der primär entstandenen Diurese anzusehen sei. Wir werden uns nicht wundern, wenn wir wegen der Mannigfaltigkeit der mitwirkenden Bedingungen gelegentlich keine Bluteindickung nach Theocin oder keine Hydrämie nach Diuretin werden finden können, an der Gesetzmäßigkeit ihrer extrarenalen, die Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben beeinflussenden Wirksamkeit kann dies nichts ändern, so wenig wir den Einstrom von Gewebsflüssigkeit und NaCl ins Blut im Anschluß an einen Aderlaß nicht als gesetzmäßig ansehen werden, weil unter gewissen Umständen sogar eine initiale Eindickung des Blutes, wie sie Beckmann und auch wir gesehen haben, oder eine NaCl-Abnahme im Serum, wie wir sie einmal bei einer arteriellen Hypertonie beobachteten, vorkommen kann.

Die diuretische Wirkung der auch extrarenal in die Austauschvorgänge zwischen Blut und Gewebe eingreifenden Diuretica kommt also nicht infolge dieser ihrer extrarenalen Wirksamkeit sondern auf andere Weise zustande. In erster Linie offenbar durch ihre unmittelbar renale Wirkung, in zweiter Linie wohl auch durch Beeinflussung der Zirkulationsverhältnisse und der kolloidalen Blutbeschaffenheit, also durch Herabsetzung des Quellungsdruckes der Eiweißkörper (Ellinger).

Es erhebt sich nun nochmals die Frage nach der Lokalisation des extrarenalen Angriffspunktes der Diuretica bezüglich ihrer Beeinflussung der Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. In Änderungen der vasomotorischen Innervation kann der Grund dieser Beeinflussung nicht erblickt werden. Dagegen sprechen schon die Unterschiede in der extrarenalen Wirkung der einzelnen Diuretica, vor allem aber die gesetzmäßige Dissoziation von Wasser- und NaCl-Verschiebungen. Diese Dissoziation steht auch in Widerspruch mit der sehr nahe liegenden Annahme, daß eine direkte Beeinflussung des Quellungsdruckes der Blut- oder Gewebekolloide im Sinne von Ellinger alle beobachteten Erscheinungen erklären könnte.

Daß eine solche Beeinflussung tatsächlich erfolgt, daß das Koffein z. B. die Hydratation der Eiweißsole herabsetzt, dadurch deren innere Reibung und Quellungsdruck vermindert und ihre Filtrationsfähigkeit erhöht, ist ja durch die ingeniösen Untersuchungen Ellinger's erwiesen. Man könnte sich also wohl vorstellen, daß durch eine entsprechende Beeinflussung des Quellungsdrucks der Eiweißkörper im Blut einerseits und in den Geweben andererseits und durch das verschieden rasche Eindringen der betreffenden Pharmaka aus dem Blut in die Gewebe die Verschiedenheiten in der Richtung der Wasserströmung durch die Kapillarwände sich erklären ließen. Wenn also beispielsweise das Diuretin schneller als das Theocin und Euphyllin aus dem Blute in die Gewebe gelangen und infolgedessen den Quellungsdruck der Gewebskolloide rascher und stärker herabsetzen würde als den der Blutkolloide, so müßte ein Abströmen aus den Geweben ins Blut, also eine Hydrämie resultieren, und umgekehrt würde das länger im Blut verweilende Theocin und Euphyllin den Quellungsdruck der Blutkolloide stärker herabsetzen und dadurch ein Abströmen aus dem Blute in die Gewebe veranlassen. Warum aber das eine Mal das NaCl aus den Geweben ins Blut strömt, wie nach Theocin, das andere Mal aus dem Blut in die Gewebe abwandert, wie nach Euphyllin, das dritte Mal konstant bleibt, wie nach Diuretin, das läßt sich wohl auch mit der Elllinger'schen Hypothese nicht recht erklären. Auch die kombinierte Wirkung der Beeinflussung des Quellungsdrucks einerseits und der Vermehrung des Lymphzuflusses auf dem Wege des Ductus thoracicus andererseits kann nicht die rasche und in entgegengesetztem Sinne erfolgende Verschiebung von Wasser und NaCl unter Theocin erklären. Wir müssen also letzten Endes vorläufig doch noch auf eine spezifische sekretorische Beeinflussung der Kapillarwandendothelien oder ihrer nervösen Regulationsapparate zurückgreifen, wenn wir uns nicht lieber mit einem „ignoramus" begnügen wollen.

Zusammenfassung.

1. Die Diuretica der Purinreihe beeinflussen den Austausch von Wasser und NaCl zwischen Blut und Geweben auf extrarenalem Wege, ohne daß diese extrarenale Wirkung für den diuretischen Effekt der betreffenden Mittel wesentlich in Betracht käme.

2. Zwischen den einzelnen Diureticis der Purinreihe bestehen wesentliche Unterschiede in der Art ihrer extrarenalen Beeinflussung der Wasser- und NaCl-Verschiebung zwischen Blut und Geweben.

Theocin, Theophyllin und Euphyllin erzeugen zunächst eine Eindickung, Diuretin, venös gegeben, in der Regel eine Verdünnung des Blutes. Der NaCl-Gehalt des Blutserums steigt nach Theocin und Theophyllin zunächst an, fällt nach Euphyllin ab und bleibt nach Diuretin regelmäßig unverändert.

3. Die Mannigfaltigkeit der mitwirkenden Bedingungen für den Austausch zwischen Blut und Geweben erklärt gelegentliche Abweichungen von diesen Gesetzmäßigkeiten.

4. Es können durch eine pharmakodynamische Anregung der Diurese ganz enorme Mengen Wasser und NaCl aus dem Blute ausgeschwemmt werden, ohne daß sich im Verlaufe der gewaltigen Diurese nennenswerte Änderungen des Wasser- oder NaCl-Gehaltes im Serum ergeben würden, was dafür spricht, daß die Diurese nicht infolge der durch die extrarenale Wirkung der Diurese erfolgenden Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben zustande kommt. Das durch die Nieren aus dem Blute eliminierte Material wird mit außerordentlicher Präzision von den Geweben an das Blut nachgeliefert.

5. Das venös injizierte Strophantin führt durch extrarenale Beeinflussung der Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben zu einer initialen Hydrämie.

6. Eine befriedigende physikalisch-chemische Vorstellung über die Art und Lokalisation des extrarenalen Angriffspunktes der Diuretica läßt sich vorläufig nicht gewinnen; man muß wohl an eine spezifische sekretorische Beeinflussung der Kapillarendothelien oder ihrer nervösen Regulationsapparate durch die wirksamen Stoffe denken.

Aus der medizin. Poliklinik (Prof. Strasburger) und dem Senckenbergischen Pathologischen Institut (Prof. B. Fischer) der Universität Frankfurt a/M.

Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates

(zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Splenomegalie.)

Von

Priv.-Doz. Dr. **E. Goldschmid,** und Professor Dr. **S. Isaac,**
Prosektor am pathol. Institut. Oberarzt an der med. Poliklinik.

(Mit 2 Tafeln.)

Die hyperplastischen Erkrankungen des hämatopoetischen Apparates sind, wie wir es besonders von der Leukämie her kennen, meistens Systemaffektionen, d. h. alle Teile des blutbildenden Systems (Knochenmark, Milz, Leber, Lymphdrüsen) sind mehr oder weniger hochgradig von den Wucherungen betroffen. Wo, wie in Leber und Milzpulpa, das spezifische blutzellbildende Parenchym im extrauterinen Leben nicht mehr in Tätigkeit ist, erwacht unter dem Einflusse der leukämischen Reize die Bildung von Blutzellen bzw. ihrer Vorstufen aufs neue: es entsteht z. B. bei den myeloiden Leukämien das Bild der sogenannten myeloiden Metaplasie in Leber und Milzpulpa. Da in embryonaler Zeit das hämatopoetische Gewebe aus den Gefäßwandzellen seinen Ursprung nimmt, entspricht die metaplastische Reizung einer Zurückversetzung in den embryonalen Tätigkeitszustand. Es ist noch unentschieden, ob das unter pathologischen Bedingungen in den genannten Organen sich bildende leukoblastisch-erythroblastische Gewebe aus den Endothelien der Gefäße oder dem perivaskulären Bindegewebe (Adventitialzellen) oder den sogenannten retikulären Zellen hervorgeht, eine Frage, die an sich von geringerer Bedeutung zu sein scheint, zumal in neuerer Zeit besonders von Aschoff und seiner Schule die funktionelle Einheit dieses „reticulo-endothelialen Apparates“ betont wurde.

Neben der Fähigkeit Blutzellen zu bilden haben die Retikulumzellen und Endothelien noch andere gemeinsame Funktionen, wie die Speicherung von Farbstoffen und Lipoiden und möglicherweise auch die Bildung von Gallenfarbstoff.

Dieser reticulo-endotheliale Apparat kann nun auch, in ähnlicher Weise, wie wir es von der Leukämie her wissen, in allen blutbildenden Organen wuchern, ohne daß es dabei jedoch zu einer Blutzellbildung zu kommen braucht. Bei der sogenannten Splenomegalie Gaucher, die ursprünglich als eine isolierte Erkrankung der Milz galt, findet sich, wie Schlagenhaufer zuerst erkannt hat, eine systematische Wucherung der Reticulumzellen in allen zum hämatopoetischen System gehörigen Organen, so daß man von einer Systemaffektion des retikulären Gewebes sprechen kann. Es entsteht eine Art Pseudoleukämie, bei der nicht die parenchymatöse, sondern die retikuläre Komponente in Wucherung geraten ist. Diese Erkrankung ist bereits gut gekannt: nach Schlagenhaufer haben Marchand, Risel, de Jong und van Heukelom, Mandlebaum u. a. einschlägige Fälle[1]) mitgeteilt. Ein gewisses Licht auf ihre Pathogenese werfen experimentelle Untersuchungen von Anitschkow,[2]) der zeigen konnte, daß Tiere, die lange mit Cholesterin gefüttert waren, in allen entsprechenden Organen, ähnlich wie bei der Gaucher'schen Erkrankung, eine enorme Hyperplasie der Retikulumzellen bekommen, die mit Lipoiden beladen sind. Auch bei Fällen von diabetischer Lipämie des Menschen hat Schultze in der Milz ähnliche Bilder erhalten. Wenn auch beim Morbus Gaucher lipoide Substanzen in den gewucherten und vergrößerten Retikulumzellen nicht nachweisbar sind, so ist es doch wahrscheinlich, daß abnorme Produkte des Stoffwechsels in diesen Zellen zur Ablagerung gelangen. Alle neueren Autoren, welche sich mit der Histogenese der Gaucher'schen Krankheit beschäftigt haben, vertreten die Auffassung, daß hier die Zellhyperplasie ausschließlich auf Kosten der retikulären Zellen zustande kommt, und daß Veränderungen der Endothelien in größerem Umfange nicht nachweisbar sind; nur in den erwähnten Versuchen von Anitschkow hatten neben den Retikulumzellen auch die Endothelien Lipoide gespeichert. Man kann daraus vielleicht schließen, daß der physiologisch eine Einheit bildende reticulo-

1) Literatur z. B. bei Mandlebaum a. Downey in Fol. hämatol. 20, 138, 1916.

2) Ziegler's Beiträge 56, 1914.

endotheliale Stoffwechselapparat auf pathologische Reize nicht einheitlich reagiert. Diese Annahme liegt um so näher, als bereits einige spärliche Beobachtungen vorliegen, aus denen hervorgeht, daß auch die Endothelien der blutbildenden Organe in mehr oder weniger systematischer Weise für sich erkranken und zu hyperplastischen Bildungen führen können.

Im folgenden soll ein klinisch und anatomisch genau untersuchter Fall mitgeteilt werden, der in diese letztere Kategorie gehört und uns Gelegenheit geben wird, auf einige in der Einleitung kurz berührte Gesichtspunkte näher einzugehen.

54jährige Frau M. W., Familienanamnese o. B. Im Jahre 1903 hat sie eine rheumatische Erkrankung durchgemacht, sonst war sie immer gesund. Im Jahre 1919 erkrankte sie im Januar plötzlich mit Schüttelfrost und lag damals 4 Wochen zu Bett. Es hat sich anscheinend um eine Grippe mit Lungenentzündung gehandelt. Der Arzt soll damals auch bereits eine Schwellung der Milz festgestellt haben. Nach Ablauf dieser Erkrankung hat sie sich wieder leidlich wohl gefühlt, bis Anfang März 1920 Schmerzen in der linken Unterbauchgegend, Appetitlosigkeit und allgemeines Schwächegefühl sich einstellten. Wegen dieser Beschwerden suchte sie am 10. Mai 1920 zuerst die medizinische Universitäts-Poliklinik auf.

Befund: Mittelgroße Frau in herabgesetztem Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und Schleimhäute sehr blaß mit einem leichten Stich ins Gelbliche. Nirgends Drüsenschwellungen. Keine Ödeme. Kein Ascites.

Lungen: Links vorn bis zur 3. Rippe, hinten bis zur Schulterblattgräte Dämpfung mit verschärftem Atmen und reichlichen mittelblasigen Rasselgeräuschen. Kein Husten oder Auswurf.

Herz: Dämpfung nicht verbreitert, Spitzenstoß etwas hebend, aber innerhalb der Mammillarlinie. Über allen Ostien hört man ein lautes systolisches Geräusch. Puls regelmäßig, von mittlerer Füllung und Spannung. Blutdruck 118/80 mm Hg.

Abdomen: Im allgemeinen weich und nirgends druckschmerzhaft. Der Leib ist in den linken unteren und mittleren Partien etwas aufgetrieben. Die Leber überragt den Rippenbogen etwa handbreit und ist von mittlerer Härte.

Die Milz ist stark vergrößert. Sie reicht fast bis ins kleine Becken und überschreitet die Medianlinie um 2 Finger breit. Der Milztumor ist von beträchtlicher Härte. Die Maße der Milz betragen 26 : 10 cm.

Das Nervensystem ist ohne Veränderungen.

Der Harn ist frei von Eiweiß und Zucker, enthält kein Bilirubin, zeigt aber eine positive Urobilin- und Urobilinogenreaktion.

Die Röntgendurchleuchtung des Thorax ergibt eine intensive Trübung des linken Oberlappens.

Die Blutuntersuchung hatte folgendes Resultat:

Hämaglobin: 50 (Sahli), Erythrocyten: 2 860 000. Färbeindex: 1.

Leukocyten: 9 000, Polymorphkernige neutrophile: 80%, Eosinophile: 0%, Mastzellen: 0,5%, Lymphocyten: 16,0%, Monocyten: 1,5%, Myelocyten 2%.

Auf 200 rote Blutkörperchen kommen 3 Normoblasten und 3 basophil punktierte Erythrocyten. Ausgesprochene Anisocytose und Polychromasie. Der Bilirubingehalt des Blutes, nach Hijmans van den Bergh geschätzt, ist nicht vermehrt. Die Wassermann'sche Reaktion ist negativ. Die Resistenz der Erythrocyten ist nicht vermindert.

Die Diagnose blieb zunächst unklar. Klinisch ließ sich das Krankheitsbild nicht ohne weiteres rubrizieren.

Therapeutisch wurde neben innerlicher Verabfolgung von Arsacetin zunächst die Milz bestrahlt. In der Zeit vom 19. Mai 1920 bis Juli 1920 erhielt die Patientin 7 Röntgenbestrahlungen der in Felder eingeteilten Milz, und zwar jedesmal 150 Fürstenau pro Feld unter Filterung von 0,5 mm Zink. Die Milz verkleinerte sich etwas unter dem Einfluß der Bestrahlungen, auch hob sich das Allgemeinbefinden, so daß die Frau ihren Haushalt besorgen konnte. Der Blutbefund wurde nicht beeinflußt.

Am 18. Oktober 1920 hatte die Milz wieder ihre alte Größe erreicht. Über dem linken Oberlappen reichlich feuchte Rasselgeräusche. Eine Punktion der Milz ergab im Ausstrichpräparat zahlreiche große Zellen mit ungranuliertem Protoplasma und großem Kern. Die Zellen hatten am ehesten das Aussehen von Pulpazellen.

Vom 28. Februar 1921 bis zum 21. März 1921 wurde die Milz wiederum 4 mal bestrahlt, aber ohne daß eine Verkleinerung zu erreichen war. Im übrigen verlief die Erkrankung ganz einförmig. Die Frau klagte jetzt nur über allgemeine Schwäche und über die Beschwerden, welche ihr der große Milztumor verursachte. Aus letzterem Grunde wurde ihr die Milzexstirpation vorgeschlagen, zumal eine pseudoleukämische Erkrankung, etwa eine myeloide Pseudoleukämie der Milz nach dem Ergebnis der Milzpunktion ausgeschlossen werden konnte.

Am 22. April 1921 Aufnahme in die klinische Abteilung der Med. Univ. Poliklinik. Der allgemeine Befund zeigte keine Veränderung. Der Mageninhalt war anacid. Im Blutserum keine Vermehrung des Bilirubingehaltes. Der Blutbefund war folgender:

Hämoglobin: 35 (Sahli), Erythrocyten: 2 900 000, Leukocyten: 7 200, Färbeindex: 0,6, Polymorphkernige Leukocyten: 65,8%, Lymphocyten: 28,2%, Monocyten: 3,3%, eosinophile Leukocyten: 2,4%.

Im Ausstrichpräparat zeigt sich Anisocytose, Poikilocytose, Polychromasie. Neben reichlicheren Normoblasten werden auch vereinzelte Myelocyten gefunden sowie Megaloblasten. Die Zahl der Blutplättchen beträgt 292 000 im ccm.

Im Harn mäßig starke Urobilinreaktion. Es sollten vor der Milzexstirpation noch einige Stoffwechseluntersuchungen ausgeführt werden. Es kam aber nicht mehr zur Ausführung, da Ende April plötzlich eine rapide Vorschlechterung des Befindens einsetzte, welche unter mäßigem Fieber und hochgradiger Schwäche am 3. Mai 1921 zum Tode führte.

Zusammengefaßt verlief die Krankheit unter dem Bilde einer schweren Anämie mit großem Milztumor und Leber-

schwellung. Diagnostisch kam eine perniziöse Anämie nicht in Frage, auch eine hämolytische Anämie (hämolytischer Ikterus) mußte bei der dauernd fehlenden Vermehrung des Bilirubingehaltes des Blutes ausgeschlossen werden. Auch die übrigen mit Milzvergrößerung und Anämie einhergehenden Krankheitsbilder wie Pseudoleukämie, hepato-lienale Granulomatose, Splenomegalie Typ Gaucher, Morbus Banti konnten nicht in Frage kommen. Die Aufklärung brachte erst die Sektion mit der histologischen Untersuchung der Organe.

Die am 4. Mai 1921 vom Prosektor Dr. Goldschmid vorgenommene Sektion (Protokoll Nr. 461, 1921 des Senckenbergischen Pathologischen Instituts) hatte folgendes Ergebnis:

Geh. 1265, **Lb. 2820**, Hz. 365, **M. 1780**, N. 265, Lg. 1710 g.

Leiche einer mittelgroßen Frau von etwa 60 Jahren in mittlerem Ernährungszustand. Größe 1,68 m, Gewicht 52 kg. Hautfarbe durchweg grau. Striae abdominales. Mammae flach. Wenig Schlängelung der Hautvenen an den beiden unteren Extremitäten. Totenflecke an den abhängigen Partien. Totenstarre erhalten.

Situs abdominalis: Die Leber liegt breit vor, überragt den Rippenbogen r. um 85, unter dem Proc. xiphoideus 105, den l. Rippenrand um 20 mm. Ihr Rand ist scharf, die Oberfläche besonders links unten etwas körnig, die Konsistenz derb. Der Dickdarm hat ein langes Mesocolon. Magen liegt handbreit über der Symphyse. Die Milz steht mit dem unteren Pol 65 mm oberhalb des l. Beckenrandes, ist groß, derb, nicht sehr dick. Gallenblasengegend und Appendix frei. Zwerchfellstand r. 5., l. 4. JCR.

Situs thoracicus: l. Pleurahöhle obliteriert, die r. Lunge nach l. verzogen, der ROL auf die l. Seite hinüberragend. Herz nach l. verzogen. Das Knochenmark im Sternum blaßrot, sehr saftreich. Herzbeutel enthält wenige ccm einer klaren, gelblichen Flüssigkeit. Herz von entsprechender Größe, r. vorn ein Sehnenfleck. Im rechten Herzen reichlich Speckgerinnsel. Adhäsionen der r. Lunge sind leicht stumpf zu lösen.

Milz mit einer Reihe von strangförmigen Kapselverwachsungen. Die Vena lienalis ist daumendick. Pfortaderstamm und -Wurzeln enthalten reichlich Speckgerinnsel. Milz selbst walzenförmig, Größe 31 : 14 : 6,5 cm, Konsistenz gleichmäßig, an der Oberfläche stellenweise gleichmäßige Kapselverdickungen. Auf der Schnittfläche graurot, etwas körnig. Follikel nicht, Trabekel kaum erkennbar. Keinerlei Einlagerungen.

Leber: Hilusgebilde o. B. Strangförmige Adhäsionen an der Oberfläche. Größe 29 : 26 : 9 cm. Konsistenz deutlich vermehrt. Schnittfläche rosa und graurot gefeldert, die peripheren Teile etwas vortretend, die Zentren etwas eingesunken. Saft- und Blutgehalt gering. Kapselverdickungen. Gallenblase groß, stark mit Galle gefüllt.

Große Venen o. B. Nebennieren von deutlicher Zeichnung und ohne Veränderungen.

L. Niere: derbe Kapseladhäsionen. Größe8 : 6,5 : 2,5 cm. Konsistenz vermehrt. Kleines Cystchen an der Oberfläche. Zeichnung eben erkennbar. Rindenbreite 6 mm. Kleinstes grauweißes Knötchen in der

Rinde. Nierenbecken o. B. R. Niere: 11 : 6 : 3 cm. Rinde knapp 6 mm, verhält sich wie die l.

Beckenorgane: Blase o. B. Im r. Ovarium 2 kleine Follikelcystchen. Das l. Ovarium ist in eine einzelne Cyste von ca. 7 cm Durchmesser umgewandelt, die prall mit klarer Flüssigkeit gefüllt ist. Die Tube verläuft im Bogen um die Cyste, ist fest mit ihr verwachsen. Rectum o. B., Uterus o. B.

Magen und Darm o. B. Pankreas o. B.

Die r. Lunge ist groß, voluminös, auf der Schnittfläche blaß, sehr saftreich. Der Saft ist klar und schaumig. Die l. Spitze, besonders hinten, schwartig verwachsen, die l. Lunge selbst wesentlich kleiner als die r. Ihre Spitze derb, auf der Schnittfläche ist sie blaß, Saftgehalt kaum vermehrt, Blutgehalt der gewöhnliche. Der Oberlappen ist sehr saftreich, in der Spitze anthrakotisch. Die Spitzenbronchien etwas erweitert. Flache Verkalkungen, doch keine Knötchen in der Spitze. In den Bronchien etwas eitriger Schleim.

Herz: Myokard blaß mit kleinen Fettgewebseinlagerungen. Klappen zart. Koronararterien mit kleinen fleckenförmigen Intimaverdickungen. Aorta o. B.

Halsorgane o. B., nur im rechten Schilddrüsenlappen ein etwa walnußgroßer Kolloidknoten.

Schädeldach kräftig, symmetrisch, o. B. Gehirn: Schnittfläche sehr saftreich. Basale Gefäße zart, sonst o. B. Nebenhöhlen o. B.

Wirbelsäule und Femur enthalten blaßrotes Knochenmark, das Femur auch kleinste Fettmarksinseln.

Lymphdrüsen nirgends verändert.

Auf Grund dieses Befundes wurde zunächst folgende anatomische Diagnose gestellt: Großer, roter Milztumor, Leberschwellung. Rotes Knochenmark. Anämie.

Anthrakotische Induration der linken Spitze mit Verkalkung. Adipositas cordis. Pleuraobliteration links. Pleuraadhäsionen rechts. Leber- und Milzadhäsionen. Nierenkapseladhäsion.

Bronchopneumonische Herde beider Unterlappen. Doppelseitiges Lungenödem der Oberlappen. Gehirnödem. Kleiner Rindentumor der Niere. Follikelcystchen des linken Ovariums. Cystische Umwandlung des rechten Ovariums. Nierencystchen. Sehnenfleck des rechten Herzens. Z. T. fibröser Kolloidknoten der Schilddrüse. Gastrocoloptose.

Die mikroskopische Untersuchung der Organe ergab folgendes: Milz. Struktur ist verwischt; keinerlei Follikel oder sichere Reste von solchen sichtbar. Die Kapsel ist etwas verdickt, die Trabekel sind von gewöhnlicher Breite. Eine stärkere Blutfüllung zeigt sich nur in den dicht unterhalb der Kapsel befindlichen Partien. Die Milz macht den Eindruck eines großen Gefäßschwammes. Da Follikel, welche das Bild unterbrächen, nicht vorhanden sind, so sieht man in der Pulpa im wesentlichen Blutgefäße und -Räume, welche von kernhaltigen Zellen ausgefüllt und von ihnen umgeben sind. Unter diesen Zellen fallen schon bei schwacher Vergrößerung Riesenzellen ins Auge, welche stellenweise das Gesichtsfeld völlig beherrschen, so werden in einem Gesichtsfeld 54 Riesenzellen gezählt (Apochr. 16 mm, Kompens.-Okul. 4). Bei

mittlerer Vergrößerung (Apochr. 8 mm, Kompens.-Okul. 4) fällt zunächst auf, daß in längs getroffenen Venen das Lumen etwa zur Hälfte von einkernigen Zellen eingenommen wird, der Rest von roten Blutkörperchen. Weiter finden sich überall Haufen und Stränge von mittelgroßen einkernigen Zellen, welche die Bluträume ausfüllen und stellenweise zusammenhängende Beläge zu bilden scheinen.

Bei starker Vergrößerung (Apochr. 3 mm) zeigt sich bei diesen Zellen ein schmaler Protoplasmasaum, welcher sich mit den benachbarten Zellen abplattet und oft epithelartig mit den Nachbarn zusammenliegt. Der Kern ist groß, chromatinreich, nur selten mit Kernkörperchen versehen. Gelegentlich sind die gleichen Elemente mehr oval als rundlich, manchmal rechteckig. Diese Zellen scheinen die Hauptmasse der Pulpa zu bilden. Dazwischen finden sich außer roten Blutkörperchen kleinere lymphocytenartige Elemente und die oben beschriebenen zahlreichen Riesenzellen.

Die Riesenzellen sind der Größe nach ziemlich gleichmäßig gestaltet. Sie gleichen nirgends den Langhans'schen oder Sternberg-schen Riesenzellen. Die Formen, die man meistens sieht, sind runde oder etwas abgeplattete Protoplasmaklümpchen, mit Eosin deutlich rosa gefärbt, die einen großen einfachen oder mehrere kleinere Kerne beherbergen. Die einfachen Kerne sind stark färbbar und haben Flaschen- oder Hakenform. Gelegentlich vorhandene, ganz große, einfache Kerne scheinen aus mehreren Kernen zusammengesintert. Sind mehrere Kerne da, so sieht man mehrere mittelgroße oder kleinere Kerne, welche nebeneinander liegen oder sich z. T. überdecken, oder bandartig über die ganze Breite der Zelle hinübergehen oder auch gelegentlich die ganze Zelle ausfüllen. Vereinzelt finden sich noch Formen, bei denen sich ein kleiner, anscheinend geschrumpfter Kern so gelagert findet wie die Linse am Bulbus, oder ein ganz exzentrischer Kern wie der Kern einer Plasmazelle.

Die Bluträume bzw. größeren Venen haben oft einen Endothelbelag vom Aussehen eines kubischen Epithels, d. h. die Zellen sind so hoch wie breit und im wesentlichen von ihrem Kern ausgefüllt. Fast überall sind sie z. T. in das Lumen desquamiert, so daß meist das Lumen von Zellen vollkommen ausgefüllt ist. Gelegentlich, sobald eine Zelle isoliert zwischen roten Blutkörperchen zu sehen ist, zeigt sie an einer Seite einen deutlichen spornartigen, schwanzähnlichen Fortsatz.

Im Giemsapräparat wird das Bild von den großen Zellen und Riesenzellen beherrscht. Die Bluträume sind von ihnen angefüllt, sie finden sich vereinzelt wie in endothelmäßigen Komplexen. Ihr Protoplasmaleib ist deutlich, wenn auch meistens schmal. Der Kern ist, ebenso wie der Leib, blau gefärbt und frei von Granulis. Der Kernkontur ist durchweg wesentlich schärfer als Chromatingerüst. Zwischen diesen Zellen liegen Erythrocyten, polymorphkernige Leukocyten und kleine Phagocyten mit körnigem braunem Pigment. Stellenweise sind die Leukocyten (gelegentlich auch das Protoplasma der Riesenzellen) leicht rötlich gefärbt.

Das Pigment gibt Berlinerblau-Reaktion. Die Oxydasereaktion zeigt nur ganz vereinzelt positiven Ausfall.

Milzausstriche. Es zeigen sich zusammengesinterte Erythrocyten sowie vereinzelte polymorphkernige Leukocyten. Die Haupt-

masse der Zellen wird repräsentiert durch mittelgroße einkernige Zellen, deren Protoplasmaleib zwar zu erkennen ist, aber undeutlich bleibt. Der Kern ist rund und stark färbbar, das Chromatinnetz dicht, Kernkörperchen sind nur ganz vereinzelt sichtbar. Die Zellen enthalten keine sicheren Granula. Außer diesen Zellen finden sich größere und kleinere als die eben beschriebenen. Die kleineren Zellen haben ebenfalls einen einfachen runden Kern, der sich deutlich und noch dunkler färbt als der Kern der oben beschriebenen größeren Zellen. Auch bei den kleineren Zellen ist der Protoplasmaleib nicht deutlich erkennbar. Das Chromatingerüst der Kerne ist undeutlich, Kernkörperchen treten in ihnen nicht hervor. Diese kleineren Zellen sind im ganzen lymphocytenähnlich. Die größeren Elemente sind etwa doppelt so groß wie die eben beschriebenen. Ihr Protoplasmaleib ist nicht erkennbar, und ihre Kerne sind ebenso färbbar wie bei den mittelgroßen Zellen. In diesen größeren Zellen sind manchmal 1 oder 2 Kernkörperchen sichtbar, und bei ihnen sind manche Kerne oval, manche polyedrisch gestaltet. Gelegentlich findet man mehrere Exemplare abgeplattet nebeneinander liegen. Bei den größten Zellen ist die Kernstruktur öfters deutlich granuliert („gehöckert"). Vereinzelt finden sich in ihnen auch leicht blaugefärbte Kernkörperchen (Pappenheims panoptische Färbung). Zwischendurch sieht man gelegentlich mißförmige (zerdrückte?, degenerierende?), anscheinend freie Kerne. Vereinzelt riesenzellartige Bildungen.

Bei Betrachtnng mit homog. Immersion, Apochr. 1,5, num. Ap. 1, 3 und Kompens.-Okul. 6 lassen sich mit Hilfe des Okularmikrometers folgende (in „Strichen" ausgedrückte) Maße für die Kerne ermitteln:

Mittlere Elemente	—	Durchmesser	$4^1/_2$	Strich
Größere „	—	„	$7^1/_2$	„
Kleinere „	—	„	4	„
Ovale „	—	größte Länge	$9^1/_2$	„

Leber. Bei schwacher Vergrößerung zeigt sich im van Gieson-Präparat eine im ganzen wohl erhaltene Bälkchenstruktur. Auffallend ist sofort auf den ersten Blick der Zellreichtum. Das bindegewebige Retikulum ist überall deutlich erkennbar. Die Leberzellbalken sind herdweise verschmälert; die zugehörigen Kapillaren z. T. entsprechend erweitert. Eine beträchtliche Infiltration des periportalen Gewebes ist nirgends erkennbar, nur findet sich subkapsulär vielleicht an einzelnen Stellen eine Spur von gewöhnlicher rundzelliger Infiltration. Die Kapsel ist nicht deutlich verdickt. Bei mittlerer Vergrößerung fällt ganz besonders die große Anzahl von Riesenzellen und ungewöhnlich großen Kernen auf. Ebenso sind auffallend deutlich (Formolfixierung!) die Leberzellgrenzen. Die Riesenzellen sind bei schwacher und mittlerer Vergrößerung als unförmig große, mit Eisenhämatoxylin dunkelblauschwarz gefärbte Flecke sichtbar. (Bei schwacher Vergrößerung finden sich in einem Gesichtsfeld 19 Riesenzellen oder Bildungen, die als solche imponieren. Ebenso läßt sich schon hier auf manchen Strecken eine hochgradige Füllung der Kapillaren mit großen, dunkel gefärbten Kernen erkennen.)

Bei starker Vergrößerung finden sich dann Kapillaren mit

Endothel von gewöhnlichem Verhalten. Im Lumen rote Blutkörperchen, Leukocyten und große einkernige Zellen, die durchaus den in der Milz beschriebenen gleichen. Weiter finden sich in diesen Kapillaren riesenzellartige Gebilde verschiedenster Größe mit verschieden gestaltetem Protoplasmaleib und mit allen Arten bizarr gestalteter Riesenkerne sowie pyknotischen Kernkonglomeraten.

Bei Ölimmersion finden sich bei einfacher Kernfärbung auffallende Bildungen in den Kapillaren im Bereich der Kupffer'schen Sternzellen. So zeigt sich z. B. eine Kapillare mit 2 typischen, aneinander anschließenden Kupfferzellen auf einer Seite und ihnen gegenüber einem auffallenden Gebilde. Dieses erscheint wie eine bizarr vergrößerte, mehrkernige Sternzelle. Sie ist zum Teil von den Leberzellen abgelöst, ist vielleicht eine Spur länger als die beiden anderen Zellen zusammen und beherbergt ein gut färbbares Kerngebilde, von dem nicht mit Sicherheit zu sagen ist, ob es sich um 2 oder 3 einzelne Kerne handelt oder einen in verschiedenen Ebenen liegenden und daher beim Verstellen der Mikrometerschraube verschieden getroffenen einzelnen Kern. Bei genauester Betrachtung gewinnt man jedoch durchaus den Eindruck, daß es sich zunächst um ein wurstförmiges, z-förmig geknicktes, übergroßes Kerngebilde handelt, über dessen unterem Ende ein zweiter Kern von dem gewöhnlichen Verhalten der Sternzellkerne liegt und neben dem sich abermals ein dritter Kern, ebenfalls von dem gewöhnlichen Aussehen dieser Kerne, findet. Über dem nicht mehr deutlich erkennbaren Ende des Protoplasmaleibes findet sich ein nicht deutlich färbbarer und erkennbarer Kern einer Leberzelle. Es handelt sich hier offenbar um 2 auf der gleichen Seite hart nebeneinander liegende Kupfferzellen, von denen die eine mehrkernig, die andere einkernig ist. An einer anderen Stelle zeigt sich eine Kapillare, an deren einer Seite sich untereinander 3 Kerne finden, ein jeder fast so groß wie ein Leberzellkern, der mittlere hirsenförmig, der obere dreieckig, der untere rund. Alle 3 Kerne haben ein deutliches Chromatingerüst mit reichlichen Chromatinkörnchen. Ein Zellleib ist nur an der mittleren und unteren Zelle in geringem Umfange erkennbar. Die obere Zelle sitzt in der Wand, die untere sitzt der Wand an und ragt stark ins Lumen vor, von der mittleren ist nicht mit Sicherheit zu sagen, ob sie der Wand anliegt und nur zum größten Teil abgesprengt ist, oder ob sie frei im Lumen liegt. Die Ähnlichkeit dieser Zellen mit den in der Milz beschriebenen ist unverkennbar.

Wiederum an einer anderen Stelle, in nächster Nähe, zeigt sich eine Kapillare mit fädigen Massen und 2 polymorphkernigen Leukocyten. In ihr findet sich, anscheinend an der Wand, ein dem zuerst beschriebenen Gebilde ganz ähnliche große Zelle mit einem einheitlichen, chromatinreichen Kern, der in der Mitte zwerchsackähnlich eingezogen ist. Das Gebilde ist länger als die benachbarten Leberzellkerne. Verfolgt man die gleiche Kapillare weiter, so findet sich, eben von der Wand abgelöst, eine Sternzelle von typischer Flügelform mit einem ganz großen in der Mitte eingeschnürten, einfachen Kern; ihr angelagert ein pyknotischer Leukocyt, und etwas weiter davon entfernt, frei im Lumen, ein Kern von der Form eines Pilzes, dessen Stiel in die Luft steht, und dessen Zellleib nicht mehr erkennbar ist. Er macht nach Gestalt, Größe

und Färbbarkeit den Eindruck eines in Degeneration begriffenen Leberzellkernes. Die Ähnlichkeit zwischen den eben beschriebenen veränderten großen Sternzellen und den in der Milz gefundenen Riesenzellen ist auffallend. Ein weiterer Typ von riesenzellartigen Gebilden findet sich gelegentlich in den Kapillaren in Form von großen, bei Gieson-färbung gelblichgrau gefärbten Blasen, in deren Lumen mehrere, verschieden große, pyknotische Kernbildungen liegen. In den gleichen Kapillaren finden sich Sternzellen mit entweder übergroßem oder mehrfachem Kern, weiter Leukocyten und rote Blutkörperchen. Gelegentlich erinnern diese Gebilde im Groben in der Form ihres Leibes und Kernes an die Megakaryocyten des Knochenmarkes.

Stellenweise finden sich in den Kapillaren mit Eisenhämatoxylin gefärbte Konglomerate mit eben erkennbarem Protoplasmaleib, welche das ganze Lumen ausfüllen und nicht weiter aufzulösen sind.

Schließlich sieht man an zahlreichen Stellen auffallend große Sternzellen von typischer Form, deren Kern aber auch ungewöhnlich groß und breit ist. Daneben finden sich dann im Lumen der Kapillaren Zellen mit großem Kern und deutlichem Protoplasmaleib, welche den in der Milz beschriebenen großen einkernigen Zellen durchaus gleichen. Offenbar handelt es sich also in den Leberkapillaren vor allem um hochgradige Veränderungen der Kupffer'schen Sternzellen.

Im Giemsa-Präparat erscheinen in den Kapillaren neben Erythrocyten und polymorphkernigen Leukocyten große und mittelgroße Einkernige in großer Zahl, ferner Riesenzellen. Kern- und Protoplasmaleib ist durchweg blau, Granula finden sich nirgends. Die Kerne dieser Zellen haben etwa die Größe der Leberzellkerne. Ganz vereinzelt finden sich nach längerem Suchen auch kernhaltige Rote.

Eisenreaktion blieb negativ. Im Fettpräparat findet sich nur in den peripheren Abschnitten eine Spur von Verfettung.

Die Bielschowsky-Färbung hat weder in der Leber noch in der Milz einen Zusammenhang zwischen den beschriebenen Zellen und irgendwelchen Retikulumfasern ergeben.

Knochenmark: Das Knochenmark zeigt im van Gieson-Präparat bei schwacher Vergrößerung ein sehr zellreiches Gewebe mit spärlichen Fettlücken. Auch die Knochenbälkchen sind spärlich. Es überwiegen auch hier bei schwacher Vergrößerung die Riesenzellen (bei Komp. Okular 4, Apochromat 16 mm finden sich z. B. 64 in einem Gesichtsfeld). Bei mittlerer Vergrößerung zeigt sich, daß die Hauptmasse der Zellen aus mittelgroßen Elementen mit großem, chromatinreichem Kern und deutlichem, schwach gefärbtem, Protoplasmaleib besteht, ganz ähnlich dem Bilde, wie es in Milz und Leber beschrieben wurde; nur ist hier der Protoplasmaleib überall deutlich zu erkennen und die Riesenzellen sind noch häufiger als in den eben genannten Organen. Nur vereinzelt finden sich dazwischen kleinere Zellen mit dunkel gefärbtem, einfachem rundem oder gelapptem Kern (Markzellen, lymphocytenähnliche Zellen?) sowie polynucleäre Leukocyten.

Bei Ölimmersion besteht die Hauptmasse der Elemente aus großen Zellen mit großen deutlich gefärbten Kernen, die rund oder oval

ind und ein deutliches Chromatingerüst mit Andeutung von Kern-
örperchen haben. Die Größe der Kerne dieser Zellen beträgt durch-
chnittlich „4—5 Strich". Die Zellen sind also genau so groß wie die
n der Milz beschriebenen. Die größten Kerne sind vereinzelt „6 Strich"
roß. (Die Erythrocyten sind „3 Strich" groß.) Daneben finden sich
leinere Zellen mit deutlichem Protoplasmaleib und dunklem Kern so-
ie deutlichem Chromatingerüst; der Kern dieser Zellen ist durchschnitt-
ich „3 Strich" groß. Es handelt sich hier wohl um Markzellen. Die
)xydasereaktion zeigt nur an vereinzelten Zellen positiven Ausfall.

Untersucht man bei Giemsa-Färbung, so finden sich in sehr spär-
icher Zahl schön granulierte Myelocyten und zwar durchschnittlich 3
is 4 im Gesichtsfeld bei Ölimmersion. Die Myelocyten entsprechen also
ffenbar den oben beschriebenen kleineren Zellen. Die großen Zellen
tehen auch hier durchaus im Vordergrund, sind ungranuliert, zeigen
ber meist deutliche Kernkörperchen. Sie erscheinen auch hier von der
ehrfachen Größe der Myelocyten. Der Befund an eosinophilen Zellen
t unsicher, ebenso sind Erythroblasten auch hier nicht mit Sicherheit
stzustellen, Erythrocyten sind nur spärlich vorhanden.

Die Riesenzellen zeigen bei Immersion den gleichen Typus wie
ie in Milz und Leber beschriebenen, d. h. es finden sich verschiedene
rten sehr großer, protoplasmareicher Zellen mit vielgestaltigen oder
hr zahlreichen Kernen. Irgendwelche der bekannten Typen von Riesen-
ellen (Sternberg, Langhans, Megakaryocyten) finden sich auch
ier nicht.

Knochenmarkausstriche zeigen wenige zusammengesinterte
rythrocyten. Die übrigen Zelltypen bieten das gleiche Bild wie die in den
ilzausstrichen, doch sind die polymorphkernigen Leukocyten zahlreicher.
anz vereinzelt finden sich Myeloblasten und Myelocyten, sowie hin und
ieder Megakaryocyten.

Lunge: Alveolen teils von gewöhnlicher Weite, teils etwas er-
eitert. Alveolarepithel ohne irgendwelche Besonderheiten. Bindegewebe
)erall sehr beträchtlich vermehrt; sehr reichliche Anthrakose.

Die Lymphgefäße von gewöhnlicher Weite, z. T. mit körnigem,
rch Hämatoxylin blaugefärbtem Inhalt gefüllt (Lymphe, Zellkerne,
erntrümmer, mit Kohlepigment beladene Phagocyten). Das Endothel
eist deutlich erkennbar. Die einzelnen Zellen manchmal größer als
wöhnlich, etwa kubisch oder grob-spindelig; ihr Kern groß und dunkel
färbt, öfters auch vorspringend etwa wie beim Endothel der Milzvenen.
ereinzelte Lymphgefäße vollgestopft mit großen Endothelzellen, die eine
oße Ähnlichkeit mit den in Milz usw. beschriebenen Zellen aufweisen.
s stand leider nur Material aus dem anthrakotisch-indurierten Bezirk
r Verfügung.)

Faßt man das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung
sammen, so handelt es sich um eine hochgradige Zell-
ucherung in der Milz, den Leberkapillaren und dem
nochenmark. Die gewucherten Zellen sind ziemlich große
ebilde mit schmalem Protoplasmasaum und einem großen, wenig

strukturierten Kern, der nur selten mit deutlichen Kernkörperchen versehen ist. Daneben finden sich eigenartige Riesenzellen in größter Zahl. Das ganze Bild in Leber und Knochenmark (Nieren und Lymphknoten waren frei von gröberen Veränderungen) war auf den ersten Blick das einer Leukämie bzw. Pseudoleukämie, während das Milzpräparat bei oberflächlicher Betrachtung wohl auch an Tumor denken ließ, und man mußte sich daher die Frage vorlegen, ob die beschriebenen Zellen nicht undifferenzierte Vorstufen der Blutzellen, also Lymphoidocyten (Pappenheim) bzw. Myeloblasten sind. Dagegen sprach aber das ganze Verhalten der Zellen besonders auch in den Organausstrichen und den Milzpunktaten. Während die Lymphoidocyten charakterisiert sind durch ein gut erkennbares, stark basophiles Protoplasma und einen großen Kern mit meist 3—4 Nucleolen, war bei unseren Zellen der Protoplasmaleib in den Ausstrichen meist unsicher zu erkennen, und die wenigsten Kerne zeigten Kernkörperchen. Auch war die Oxydasereaktion negativ. Granulierte Zellen (Myelocyten) oder Übergänge zu solchen fanden sich nur im Knochenmark und auch da nur spärlich. Schließlich hatte während der ganzen Beobachtungszeit von einem Jahr eine Ausschwemmung der beschriebenen Zellen ins Blut, wie man es bei einer derartig generalisierten Erkrankung hätte erwarten dürfen, falls sie echt leukämischer Natur gewesen wäre, nicht stattgefunden. Vergleicht man weiterhin mit unseren histologischen Bildern diejenigen, welche sich bei der in der Einleitung erwähnten Gaucher-Schlagenhaufer'schen Erkrankung finden, so ergeben sich schon auf den ersten Blick wesentliche Unterschiede in Hinsicht auf die Zellstruktur: In unserem Fall beherrschen die Riesenzellen das Bild. Beim Morbus Gaucher große helle Zellen mit kleinem Kern, die bei bestimmten Färbemethoden einen deutlichen Zusammenhang mit den Retikulumfasern zeigen, sowie völliges Fehlen von Riesenzellen. Ferner finden sich bei der Gaucher'schen Erkrankung im allgemeinen keine Veränderungen der Kapillarendothelien und der Endothelien der venösen Sinus. Die aus diesen Befunden und Überlegungen sich ergebende Vermutung, daß unsere Zellen Abkömmlinge des Kapillarendothels bzw. gewucherte Endothelien seien, die ganze Erkrankung also vom Endothel seinen Ausgang nehme, stützt sich auf folgende Punkte:

1. Die Zellen liegen in den Kapillaren der Leber und den venösen Sinus der Milz, füllen letzere mehr oder weniger aus und bilden hier endothelmäßige Komplexe.

2. Häufig läßt sich ein inniger Zusammenhang der gewucherten Zellen mit der Kapillarwand nachweisen.
3. Das Endothel der letzteren ist häufig stark verändert, wie die Befunde an den Kupffer'schen Sternzellen und den Wandungen der Milzsinus zeigen.
4. Das Milzretikulum und die Gitterfasern der Leber stehen in keinem nachweisbaren Zusammenhang mit den pathologischen Zellen.
5. Das Auftreten der Riesenzellen läßt sich, wie unten noch erörtert werden wird, mit der Endothelnatur der gewucherten Zellen in Zusammenhang bringen.

Die beschriebene Wucherung der Endothelien erstreckt sich nun nicht nur auf Milz und Leber, sondern auch auf das Knochenmark. Wir kommen somit zur Aufstellung eines neuen Krankheitstypus, der zu charakterisieren wäre als Systemerkrankung der Endothelien des hämatopoetischen Apparates. Er stellt ein Analogon zur Gaucher-Schlagenhaufer'schen Erkrankung dar, mit dem Unterschied, daß bei dieser eine Proliferation der retikulären Zellen der blutbildenden Organe eingetreten ist, bei der von uns beschriebenen Krankheit aber eine solche der Endothelien. Hieraus ergibt sich leicht, daß Endothel und Retikulumzellen die Möglichkeit haben auf Reize zu reagieren, und zwar ein jeder für sich.

Sucht man in der Literatur nach ähnlichen Beobachtungen wie die hier mitgeteilten, so würde der im Jahre 1903 von Anna Borissowa [1]) publizierte Fall am ehesten dem unserigen entsprechen. Dieser Fall wurde von der Verfasserin damals zu Unrecht als Banti'sche Krankheit aufgefaßt; ebensowenig dürfte es aber berechtigt sein, ihn dem Typus Gaucher zuzuzählen, wie dies z. B. Eppinger [2]) tut. Der Befund Borissowa's stimmt insofern mit dem unserigen überein, als es sich ebenfalls um eine Systemerkrankung der hämatopoetischen Organe handelte, bei der in den venösen Kapillaren der Milz und auch in der Pulpa, sowie in den Leberkapillaren und dem Knochenmark Zellen auftraten, die mit den von uns beschriebenen in Form und Größe übereinstimmen und die auch tatsächlich von der Verfasserin als veränderte Endothelien aufgefaßt wurden. Neben geringen, nicht sehr wesentlichen Verschiedenheiten der mikroskopischen Bilder wäre im Falle Bo-

1) Borissowa, Virchow's Arch. Bd. 172, 1903.
2) Eppinger, Die hepato-lienalen Erkrankungen S. 360.

rissowa's das Fehlen der von uns zahlreich gefundenen Riesenzellen hervorzuheben.

Eine gewisse Übereinstimmung mit unserem Falle zeigt dann noch der im Jahre 1916 von J. Pentmann[1]) aus dem Basler pathologischen Institut veröffentlichte Fall. Auch hier bestand eine diffuse Endothelzell-Wucherung in Leber und Milz mit Riesenzellen. Daneben waren in diesen Organen kavernöse Hämangiome vorhanden. Wenn auch in diesem Falle das Knochenmark von der Endothelproliferation frei war, so darf man ihn doch wohl unbedenklich mit dem von uns aufgestellten Typus identifizieren; wissen wir doch auch von der Leukämie, daß aus unbekannten Gründen gelegentlich eines der hämatopoetischen Organe nicht an den Wucherungen beteiligt ist. Übrigens hat bereits Pentmann bei Besprechung seines Falles den Gedanken einer Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des blutbildenden Apparates in Erwägung gezogen.

Es erhebt sich weiter die Frage, in welcher Beziehung das von uns beschriebene Bild der diffusen Endothelhyperplasie in Milz, Leber und Knochenmark zu jenem der hochgradigen Endothelwucherung steht, die isoliert in einzelnen Organen (Leber, Milz, Knochenmark) auftritt und hier zu Tumorbildungen führt, den sogenannten Endotheliomen. Speziell in der Leber sind in neuerer Zeit solche Endotheliome von B. Fischer,[2]) Löhlein,[3]) Kothny[4]) und Schlesinger[5]) ausführlich beschrieben worden.

Ferner gehören hierzu die Fälle von Falkowski,[6]) Kahle,[7]) Bernhard Müller,[8]) Veeden and Austin.[9])

Legt man die von B. Fischer gegebene, als typisch zu betrachtende Darstellung zugrunde, so handelt es sich bei diesen Endotheliomen der Leber um eine die ganzen Kapillarendothelien betreffende diffuse Erkankung. An vielen Stellen ist die Wucherung der Endothelien so enorm, daß solide Tumoren vom Aussehen

1) Pentmann, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 18, 1916.

2) Fischer, B., 60. Versamml. deutscher Naturforscher und Ärzte 1908. II. Teil, 2. H. und Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 12, 1913.

3) Löhlein, Verhandl. d. Pathol. Ges. 1909.

4) Kothny, Frankfurter Zeitschr. f. Pathol. 10, 1912.

5) Schlesinger, Primäres malignes Angioendotheliom der cirrhot. Leber. Inaug.-Diss. Frankfurt 1920.

6) Falkowski, Ziegler's Beitr. Bd. 57, 1914.

7) Kahle, Virchow's Arch. Bd. 226, 1919.

8) Müller, B., Virchow's Arch. Bd. 209, 1912.

9) Veeden and Austin, Americ. Journ. of the med. science, Jan. 1912.

eines polymorphzelligen Sarkoms entstehen, welche das Lebergewebe destruieren und weite Bluträume umschließen. Solche Lebern zeigen alle Übergänge von Geschwulstbildern zu makroskopisch scheinbar unveränderten Stellen. In diesen Bezirken finden sich entweder nur eine leichte Wucherung des Endothels oder Veränderungen, welche völlig den von uns beschriebenen Bildern entsprechen. Diese Übereinstimmung wird besonders gut durch die folgenden Sätze aus der Beschreibung B. Fischer's illustriert: „Die Endothelien ... sind vielfach geschwollen, haben eine kubische Form und keinen platten, sondern einen runden Kern. Man sieht, wie ... an Stelle des sonst so flachen und nur eben sichtbaren Endothels eine riesige Zelle mit einem ungeheueren Kern liegt. Diese plumpen chromatinreichen Kerne haben die verschiedensten Formen und entsprechen vollständig den Riesenkernen ... in den sarkomatösen Geschwulstzellen."

Bei der großen histologischen Ähnlichkeit dieser isolierten Endotheliome der Leber mit unseren mehr diffusen Endothelwucherungen drängt sich die Überlegung auf, ob denn diese Endotheliome tatsächlich zu den echten malignen Tumoren gehören. B. Fischer hat sich in seiner Arbeit aus anderen Überlegungen heraus bereits diese Frage vorgelegt, und wenn er sie auch schließlich bejaht, doch nachdrücklich auf die Sonderstellung hingewiesen, welche die Leberendotheliome hinsichtlich der Art ihres Wachstums gegenüber den malignen Tumoren einnehmen. Während bei diesen, z. B. in den späteren Stadien des Karzinoms, eine Umwandlung des normalen Epithels in Karzinomepithel nicht mehr stattfindet, läßt sich bei den offenbar primären, multiplen Endotheliombildungen der Leber tatsächlich nachweisen, daß der Tumor durch sukzessive Umwandlung des umliegenden anscheinend normalen Gewebes in Geschwulstgewebe wächst (B. Fischer). Auf Grund der durch unseren Fall neu gewonnenen Erkenntnis würde man daher unwillkürlich dazu geführt, diese Endotheliome nicht als echte maligne Tumoren, sondern als hyperplastische Bildungen anzusehen, die sich nur graduell von Fällen, wie dem hier mitgeteilten unterscheiden, indem die Wucherungen nur zirkumskripter und die Endothelien nur eines Organes erkrankt sind. Übrigens liegen auch in den neueren Fällen von B. Fischer und Kothny genauere Untersuchungen der übrigen hämatopoetischen Organe nicht vor, so daß eine Mitbeteiligung derselben nicht ganz auszuschließen ist. Wir haben es hier mit dem gleichen Problem zu tun, das schon seit einiger Zeit bei einer anderen Erkrankung des hämatopoetischen Apparates, nämlich den

multiplen Myelomen[1]) diskutiert wird; auch hier finden sich teils diffuse, das Mark aller Knochen befallende, mehr hyperplastische Wucherungen ohne destruierendes Wachstum, teils mehr lokalisierte Bildungen, die tumorartig wachsen und die Knochenschale zerstören. Aber trotz der lokalen Aggressivität und der klinischen Malignität dieser letzteren Fälle werden die Myelome jetzt von einer Reihe maßgebender Forscher zu den hyperplastischen Systemerkrankungen des hämatopoetischen Apparates und nicht zu den malignen Tumoren gerechnet. Wir möchten daher auch annehmen, daß es sich bei den Endotheliomen der Leber im Prinzip um den gleichen Prozeß handelt wie in unserem Fall, nur daß er dort mehr tumorartig, hier in diffuser Weise zur Auswirkung gelangt. Möglicherweise gehören auch Fälle wie der von Risel[2]) unter dem Namen „Endotheliales Sarkom der Milz" publizierte und die spärlichen Fälle von Endotheliom des Knochenmarkes in diese von uns aufgestellte Krankheitsgruppe.

So würden diese auf den ersten Blick so verschiedenen Prozesse in einem genetischen Zusammenhang gebracht. Bei der Unklarheit ihrer Ätiologie überhaupt vermag man natürlich nichts darüber auszusagen, warum es einmal zu Tumorbildung, in anderen Fällen zu diffusen Erkrankungen kommt, ebensowenig wie wir bei den Myelomen und auch den eigentlichen Leukämien und Pseudoleukämien über den gleichen Punkt etwas Sicheres wissen. Auch bei letzteren gibt es fließende Übergänge von einfach hypoplastischen Formen zu geschwulstmäßigem Wachstum.

Auch sonst steht der von uns beschriebene Krankheitstypus der mehr oder weniger systematisierten Endothelhyperplasie in naher Verwandtschaft zu den eigentlichen leukämischen Erkrankungen. Sind doch die Endothelien der extramedullären hämatopoetischen Organe, wie schon in der Einleitung hervorgehoben wurde, wahrscheinlich die Stammzellen des auf pathologische Reize in diesen gebildeten myeloiden Gewebes. In unserem Falle sind diese Stammzellen selbst gewuchert, ohne daß sie sich in Lymphoidocyten bzw. Myeloblasten weiter differenziert haben. Man könnte daher von einer „Gefäßwandzellen-Pseudoleukämie" sprechen. Daß es aber auch hier fließende Übergänge zu geben scheint, dafür spricht eine bisher nur im Referate zugängliche

1) Vgl. hierzu z. B. S. Isaac, Die multiplen Myelome. Ergebn. der Chirur. u. Orthop. Bd. 14, 1920.

2) Ziegler's Beitr. 46, 1909.

Mitteilung von Barnewitz[1]) über einen Fall von „atypischer Leukämie", in dem offenbar neben einer Wucherung der Retikuloendothelien eine myeloische Metaplasie der Organe vorhanden war: also ein Bild, das in der Mitte zwischen der reinen Endothelhyperplasie und den echten leukämischen Erkrankungen steht. Auch in dem Fischer'schen Falle von Leberendotheliom war eine ausgedehnte Bildung von Zellen der myeloischen Reihe in den Leberkapillaren vorhanden.

Der für unseren Fall so außerordentlich charakteristische Befund von Riesenzellen, der auch in den Fällen von Fischer und Pentmann erhoben wurde, bedarf noch einer kurzen Erörterung. Es liegt nahe, diese eigenartige Zellform, die sich mit einem sonstigen als Riesenzellen bezeichneten Gebilde pathologischer Gewebe vergleichen läßt, mit den Megakaryocyten zu identifizieren, trotzdem sie morphologisch mit den normalen Riesenzellen des Knochenmarkes nicht übereinstimmen. Es ist aber daran zu erinnern, daß auch die Megakaryocyten des normalen Markes häufig Degenerationserscheinungen zeigen können, die zum Teil den von uns beschriebenen Bildern entsprechen. Fälle von atypischer Riesenzellwucherung und sogar von Ausschwemmung derselben sind bei Leukämien früher von Askanazy, Schwarz u. a. beschrieben worden.[2]) Man kann daher mit allem Vorbehalt daran denken, daß es auch in unserem Falle zu einer atypischen Megakaryocytenbildung aus den Endothelien gekommen ist, was den ganzen Prozeß noch weiter den leukämischen Erkrankungen nähert.

Kehren wir zum Schluß zum klinischen Bilde der Erkrankung zurück. Diese verlief in ganz monotoner Weise als Splenomegalie mit sekundärer Anämie. Letztere ist ihrer Genese nach eine hypo-metaplastische, insofern es zu einer Substitution des erythroblastischen Gewebes durch die pathologischen Zellen und dadurch bedingter verminderter Blutbildung gekommen ist. Die Anämie als hämolytische anzusehen, liegt kein Grund vor, zumal auch eine Erhöhung des Bilirubingehaltes des Blutes niemals nachweisbar war. Differentialdiagnostisch kommt vor allem die Splenomegalie, Typ Gaucher, in Betracht. Die dieser Erkrankung eigentümliche bräunliche Färbung der Haut und die Neigung zu hämorrhagischer Diathese wurde in unserem Falle vermißt; auch fehlt von einem familiären Vorkommen der Erkrankung wie bei

1) Vgl. K. Helly, Die hämatopoetischen Organe. Wien 1906.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1921, 27, S. 796.

Morbus Gaucher in unserem Falle nichts bekannt. Die spä
lichen Beobachtungen gestatten jedenfalls noch nicht, ein dem ana
tomischen Befund entsprechendes charakteristisches klinisches Bil
herauszuarbeiten.

Was die Therapie der Erkrankung betrifft, so ist bemer
kenswert, daß Röntgenbestrahlungen zunächst eine geringe Ver
kleinerung des Milztumors bewirkten, dann aber überhaupt keine
Einfluß auf die Größe der Milz ausübten. Wieweit bei einer de
artig ausgedehnten, sich auf verschiedene Organe erstreckende
Krankheit die Exstirpation der Milz. die in unserem Falle nicht
mehr vorgenommen werden konnte, von Nutzen sein kann, läßt sic
nicht voraussagen. Bei der Gaucher'schen Splenomegalie scheint
die Entfernung der Milz nachteilige Folgen nicht zu haben.

Erklärung der Abbildungen auf den 2 Tafeln.

1. Milz. (Zeiß AA, Okul. 4.) Übersichtsbild. Struktur verwischt. Über
Riesenzellen und Haufen von großkernigen Zellen (Endothelien).

2. Milz. (Zeiß Apochr. 3 mm, Kompensat.-Okul. 4.) Vene mit stark ve
mehrten und geschwollenen Endothelien. Im Lumen ein Haufen freier End
thelien und eine mehrkernige Riesenzelle.

3. Milz. (Zeiß Apochr. 3 mm, Kompensat.-Okul. 4.) Venen mit End
thelien und Riesenzellen, welche z. T. der Wand noch anhangen. Links eine n
Endothelien vollgestopfte Vene.

4. Leber. (Zeiß AA, Okul. 4.) Übersichtsbild. Zwischen den Leberze
balken die weiten Kapillaren, welche große Mengen von großkernigen Zellen, s
wie Riesenzellen enthalten. Die wandständigen Kupffer'schen Sternzellen au
fallend groß und deutlich, mit großem, dunklem Kern.

5. Leber. (Zeiß Apochr. 3 mm, Komp.-Okul. 4.) Die Kapillare aus de
Zentrum von Bild 4. Freie Endothelien und Riesenzellen. Sternzellen z. T. g
schwollen und mit großem Kern.

6. Knochenmark. (Zeiß AA, Okul. 4.) Übersichtsbild. Sehr zellreiches Ma
mit massenhaften Riesenzellen.

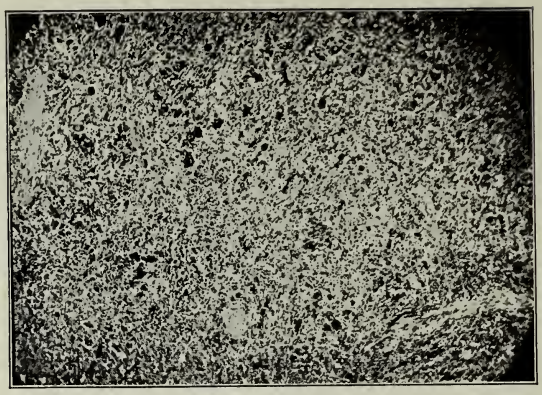


Fig. 1

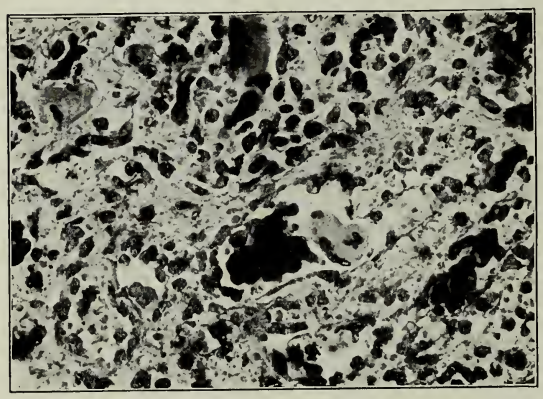


Fig. 2

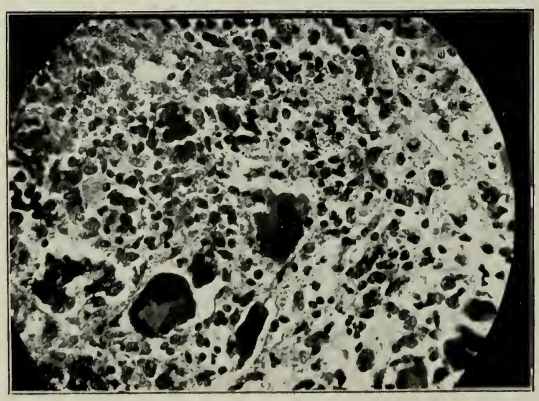


Fig. 3

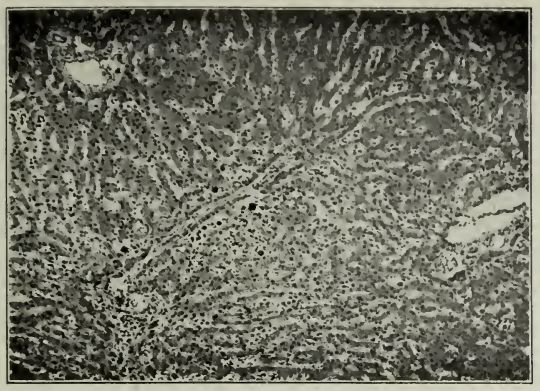


Fig. 4

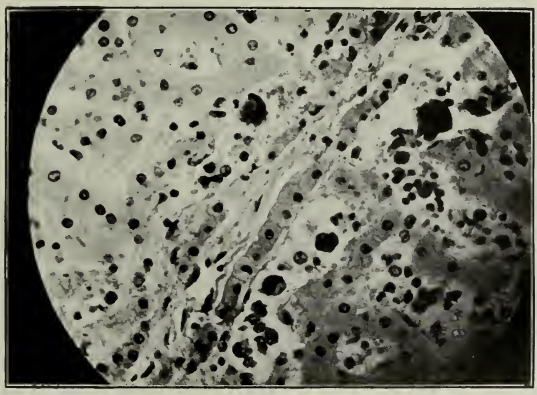


Fig. 5

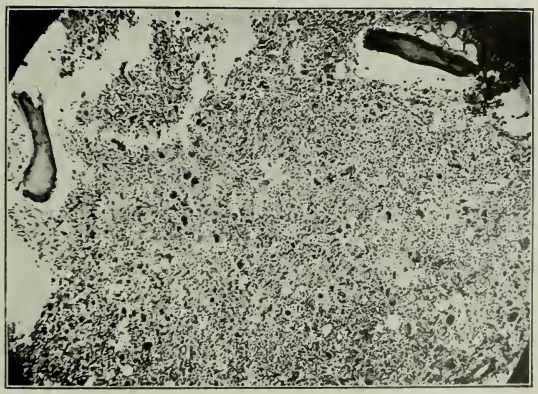


Fig. 6

Druck v. Sinsel & Co., Leipzig-Oetzsch.

eipzig.

Aus der medizin. Universitätsklinik Leipzig
(Direktor: Geh.-Rat Prof. v. Strümpell).

Über Urobilin.

1. Klinische Methode der (approximativ-)quantitativen Urobilinbestimmung in den Ausscheidungen des Körpers.

Von

Dr. **A. Adler,**
Assistent der Klinik.

(Mit 2 Abbildungen.)

1. Urobilin im Harn.

In der Literatur kehrt häufig der Vergleich wieder, der darauf inausläuft, Albuminurie und Urobilinurie in Parallele zu setzen Meyer-Betz(1)). Wie die Eiweißausscheidung im Harn auf ine Schädigung der Nieren — sei diese primärer oder sekundärer Natur — hinweist, so soll im gleichen Sinne Urobilinurie zur Diagnose der Leberschädigung zu verwerten sein. Nur ist hier der ositive Befund nicht so eindeutig und einfach wie bei dem Eiweißachweis. Leberkrankheiten sind im Anfang oft schwer zu erennen. Daß Urobilinurie auf Lebererkrankung hinweist, ist lange ekannt. Es ist jedoch das Vorkommen von Urobilin bei allen öglichen Krankheiten ein so allgemeines, daß dadurch der diagnostische Wert der Urobilinausscheidung im Harne sehr stark eingeschränkt wird. Infolgedessen hat diese sich bisher keinen rechten latz in der Diagnostik sichern können. Darauf wies schon Friedrich üller hin (vgl. 1, 4). Es wäre aber dennoch sonderbar, wenn der achweis eines Stoffes, der unter normalen Bedingungen höchstens ur in geringen Mengen im Harn ausgeschieden wird und in rankhaften Zuständen in wechselnden, oft aber sehr reichlichen engen auftritt, für die Diagnostik nicht nutzbar gemacht werden önnte. Es muß daher nach den Gründen gesucht werden, die die rsache dafür bilden, daß die Urobilinausscheidung noch nicht nach inheitlichen Gesichtspunkten geordnet werden konnte. Das liegt n einer Reihe von Umständen:

1. Gebricht es an einer Methodik, die eine für die Klinik notwendige Einfachheit einerseits mit einer für klinische Zwecke hinlänglichen Genauigkeit andererseits verbindet.

2. Schuld daran ist ferner die außerordentliche Mannigfaltigkeit der Urobilinurie.

3. Das Auftreten dieses Farbstoffes im Stuhl sowohl als im Urin.

Erschwerend kommt hierzu noch die Tatsache, daß man von einer Einheitlichkeit des Urobilins als chemischem Individuum nicht sprechen kann (H. Fischer). Für klinische Zwecke muß jedoch die Urobilinurie nutzbar gemacht werden, ehe es der physiologischen Chemie gelungen ist, die einwandfreie chemische Konstitution festzulegen, d. h. es kristallisiert zu erhalten. Stellt doch die Erscheinung der Urobilinausscheidung eine leicht faßliche und der Untersuchung am Krankenbett leicht zugängliche Handhabe dar. So darf diese Farbstoffausscheidung des Organismus, die zweifellos, wie ich in anderorts zu veröffentlichenden Untersuchungen zeigen konnte, gewissen Gesetzmäßigkeiten unterliegt, nicht unbeachtet bleiben, allein wegen der Tatsache, daß unsere chemische Methodik uns seine genaue konstitutionelle Kenntnis noch versagt hat.

4. muß darauf hingewiesen werden, wie ebenfalls folgende Mitteilungen ergeben werden, daß es keineswegs gleichgültig ist, welche Harnportion auf Urobilin zur Untersuchung kommt. Der Morgenurin verhält sich anders als der Abendurin, und dieser wieder anders als der nach dem Essen entleerte Urin. Schon beim Normalen ist die Urobilinausscheidung des Harnes Schwankungen unterworfen, um wie viel mehr erst im krankhaften Zustande. Es soll an dieser Stelle nicht eingehend untersucht werden, ob die Eppinger'sche Auffassung zu Recht besteht (4), die besagt, daß die Urobilinausscheidung des Harnes nur im Zusammenhang mit der der Fäces diagnostisch brauchbare Aufschlüsse gibt, oder ob sie auch ohne diese verwertet werden kann. Es soll nur auf einige Punkte hingewiesen werden, die zeigen, daß aus der Urobilinurie allein Schlüsse zu ziehen sich ermöglicht. Wenn man die enterogene Entstehungsweise des Urobilins zugrunde legt, (ob entsprechende Zugeständnisse an die evtl. unter pathologischen Bedingungen vor sich gehende hepatische Bildung des Urobilins, wie sie Fischler (7) annimmt, zu machen sind, wird später[1]) besprochen) (vgl. Kraus (10)), so ist klar, daß alles Harnurobilin nur aus der Leber direkt stammen muß,

1) Vgl. die folgenden Abhandlungen.

während das Stuhlurobilin normaliter nur aus dem Bilirubin der Galle gebildet wird und nur unter krankhaften Bedingungen größere Mengen von Leberurobilin[1]) enthalten kann. In der Urobilinmenge des Stuhles hat man sodann einen Maßstab für die Erythrocytenmauserung des Blutes (45), während man in der Urobilinurie u. U. einen Maßstab für die Lebertätigkeit erblicken kann. Es gilt daher zunächst das Maß des Urobilins festzustellen, das im Harn vorhanden sein kann, ohne daß krankhafte Bedingungen vorhanden sind. Gestützt auf die heute allgemein rezipierte Anschauung (Friedrich Müller), die die Entstehung des Urobilins in den Darmkanal verlegt und uns einen Kreislauf über die Pfortader zur Leber lehrt, in der es zurückresorbiert wird oder in der es, falls diese erkrankt, funktionsuntüchtig, oder auch nur funktionell stärker in Anspruch genommen ist, wieder zu mehr oder weniger großem Teile in die Blutbahn und so im Harn zur Ausscheidung gelangt, bestehen 3 Möglichkeiten für die diagnostische Verwertbarkeit der quantitativen Untersuchung auf Urobilin des Harnes allein ohne die des Stuhles.

1. Im Harn ist mehr Urobilin als im Stuhl. Dann ist klar, daß ein Rückschluß auf die Insufficienz der Leber gezogen werden kann, denn das im Harn erschienene Urobilin kann ja nur auf dem Wege über die Leber in die Blutbahn gelangt sein. Die gleiche Deduktion trifft für den 2. möglichen Fall zu, wenn Harn- und Stuhlausscheidung dieses Farbstoffes gleich groß sind. Die Frage ist nur bei der 3. Möglichkeit, wenn die Harnausscheidung geringer ist, als die des Stuhles. Hier kommt es m. E. lediglich auf die Harnausscheidung als Leberfunktionsprüfung an. Liegt diese im Bereich des Normalen, so hat die Leber offenbar normale Funktion erwiesen, indem kein Urobilin über den Leberweg in die Blutbahn gelangte, um im Harne ausgeschieden zu werden. Liegt diese wieder oberhalb der Norm, so weiß ich auch daraus wiederum, daß eine Störung im Lebergebiete vorhanden sein muß. Aus diesen Auseinandersetzungen erhellt zur Genüge, daß eine quantitative Messung der Urobilinurie unter jeweilig gleichen und bekannten Bedingungen von Wert sein muß, und daß auch nur diese, solchermaßen durchgeführt, allein von Wert sein kann, wie das in der folgenden Abhandlung gezeigt werden wird. Das veranlaßte mich zur Ausarbeitung einer Methode der Urobilinbestimmung, die den oben gestellten Anforderungen für klinische Zwecke genügt.

---

1) d. h. Urobilin, das die Leber passiert hat.

Prinzipielles zur Methodik.

Gründe, weshalb die Bestimmung des Urobilins und nicht die des Urobilinogens gewählt wurde.

Im klinischen Interesse liegt es, daß man einen Anhaltspunkt für die Menge des Gesamturobilins hat. Nun ist im Harn fast immer, auch oft schon im frischgelassenen, eine bestimmte Menge von Urobilinogen schon in Urobilin umgewandelt, wie in einer Reihe von Fällen festgestellt werden konnte.[1])

Wenn der Harn zur Untersuchung kommt, ist erfahrungsgemäß meist sogar schon eine beträchtliche Menge dieses Farbstoffes nicht mehr in der Chromogenform vorhanden. Man hat nun 2 Wege, entweder sämtliches noch vorhandene Urobilinogen zu Urobilin zu oxydieren, oder aber das schon umgewandelte Urobilin zu Urobilinogen zu reduzieren, und die gesamte Farbstoffmenge in dieser letzteren Form nachzuweisen. Charnas (2) hat diesen letzteren Weg zu seinen Bestimmungen gewählt. Es ist auch durchaus zu verstehen, wenn dieser Weg gewählt wird, da durch die Untersuchungen von Hans Fischer das Urobilinogen als wohlcharakterisierter chemischer Körper bekannt ist. So hat F. Kraus kürzlich vorgeschlagen, nur noch von Hemibilirubinurie zu reden. Hierzu ist zu bemerken: Die Zurückverwandlung von Urobilin zu Urobilinogen geschieht aber wohl nicht quantitativ. Ferner entsteht, wie Charnas (3) und Brugsch (2) gezeigt haben, bei der alkalischen Harngärung, die als Methode der Zurückverwandlung des Urobilins in sein Chromogen in Betracht käme, ein dem Urobilinogen ähnlicher Körper, der aber sich von dem Urobilinogen durch verschiedene Eigenschaften unterscheidet, und der nicht mehr in Urobilin umgewandelt werden kann, so daß möglicherweise hier Verluste entstehen. Schließlich dauert die Umwandlung von Urobilin zu Urobilinogen einige Zeit (1—2 Tage). In Anbetracht dieser Tatsachen schien es mir ratsam, für klinische Zwecke doch die quantitative Bestimmung des Urobilins zu benutzen.

Zur quantitativen Urobilinbestimmung war es naheliegend, daß man sich an die Schlesinger'sche Reaktion hielt, auf deren große Empfindlichkeit schon Fischler (7) hingewiesen hat. Es galt nun einerseits festzustellen, ob die Reaktion quantitativ vonstatten geht, und wenn dies der Fall ist, sie so auszuführen, daß sie immer in maximalster Intensität verläuft. Den von Fischler untersuchten quantitativen Verlauf konnte ich bestätigen. Es fiel mir jedoch auf, daß diese Methode immer in der gleichen Weise angewandt und zwar in der Form, wie sie später von Hildebrandt (9) modifiziert wurde, dennoch nicht immer zu den gleichen Ergebnissen führt. Es galt nun die Bedingungen zu eruieren, unter denen eine möglichst starke Fluorescenz zustande kommt. Beim Verfolgen der etwa für die verschiedenen Ausfälle der einzelnen Fluorescenzproben vorhandenen Ursachen zeigte sich, daß das Reagens, das zu dieser Methode benützt wird, im Stehen seine Zusammensetzung ändert. Schon oft nach 1—2tägigem Stehen bildet das Zinkacetat in der Lösung von absolutem Alkohol eine feste Masse, die kaum mehr aufzuschütteln ist, so daß der Alkohol nicht mehr die genügende Konzen-

1) Die Tabellen mußten wegen Platzmangel weggelassen werden.

tration von Zinkacetat hat. Ich ging deshalb dazu über, mir jedesmal vor Anstellung der Probe das Reagens frisch zu bereiten, indem ich die einzelnen Teile getrennt hinzufügte und zwar, da das Reagens 10% Zinkacetat in absolutem Alkohol darstellte, zu 10 ccm Harn 10 ccm absoluten Alkohol und 1 g Zinkacetat. Als Mittel zur Oxydation des etwa im Harn noch vorhandenen Urobilinogens zu Urobilin versuchte ich 2 Reagentien Salpetersäure und Jodtinktur. Ich entschloß mich jedoch für die letztere, da die Salpetersäure, wie noch später gezeigt werden wird, den Harn unter Umständen zu stark ansäuert und dadurch wird eine oft erhebliche Beeinträchtigung der Fluorescenz hervorgerufen. Die Jodtinktur darf nicht zu konzentriert genommen werden, da sonst die Färbung des Urins eine zu intensive wird; das führt ebenfalls zu einer Beeinträchtigung der Stärke der Fluorescenz. Als Oxydationsmittel ist die Jodtinktur der Salpetersäure überlegen, wie in dieser Richtung angestellte Versuche lehrten.

Ich wählte eine 3% alkoholische Jodlösung. Die Reaktion des Harnes ist ebenfalls von Bedeutung für den Ausfall der Fluorescenzprobe. Es galt die Reaktion zu ermitteln, bei der die Fluorescenz am intensivsten wird. Ich stellte mir von demselben Harn, der eine Reaktion von ph. = 5,85 hatte, verschiedene Aciditätsgrade durch Zufügen von NH_3 und Salpetersäure her und stellte in den einzelnen Proben die Schlesinger'sche Reaktion an, und immer lieferte die Breite von 5,58—5,9 die intensivste Fluorescenz. Dasselbe Ergebnis hatten Untersuchungen an reinen Urobilinlösungen.

Um nun quantitative Anhaltspunkte für die Stärke der Fluorescenz zu erhalten, kann man 2 Wege einschlagen. Man kann sich gewichtsanalytisch Urobilinlösungen von bestimmtem Gehalte herstellen, mit denen man die Schlesinger'sche Probe in der oben beschriebenen Weise ausführt und erhält so eine Skala von den konzentrierten bis ganz verdünnten Lösungen. Man kann dann einfach durch Vergleich, der in einem hierzu eigens konstruierten Dunkelkasten angestellt wird, den Gehalt an Urobilin ablesen. Der Dunkelkasten hat,[1]) an der dem Auge gegenüberliegenden Wand ein kleines Gehäuse, in dem eine elektrische Birne sitzt, die nach 2 Seiten hin nur in einem schmalen Spalt Licht durchwirft, das in die beiden Urobilinlösungen seitlich hineinfällt. Da jedoch diese Standardlösungen nicht lange haltbar sind, auch wenn sie im Dunkeln und in eingeschmolzenen Röhrchen aufbewahrt werden und die Herstellung derselben immerhin etwas zeitraubend ist, so wählte ich statt dessen eine 2. Methode, die die Anwendung der Standardlösungen überflüssig macht.

Ich ging dazu über, die erhaltenen Proben solange zu verdünnen, bis sie keine grüne Fluorescenz mehr zeigten. Die Wahl der Verdünnungsflüssigkeit machte Schwierigkeiten. Wasser schwächte die Fluorescenz frühzeitig ab, desgleichen absoluter Alkohol. Ammoniakalisches Wasser rief Niederschläge hervor. Man kann allerdings aus mit Wasser verdünnten Proben durch Amylalkohol das grün fluorescierende Urobilinzinksalz zum größten Teil wieder entfernen. Amylalkohol hat die Eigenschaft, aus einer wässerigen Urobilinzinksalzlösung nahezu quantitativ das Urobilinzink-

1) Die Abbildungen haben wegen Raummangels weggelassen werden müssen.

salz an der Grenzfläche anzureichern. Auf diese Weise führte ich die Proben anfänglich eine Zeitlang aus. Man erhält dabei an der Berührungsfläche von Amylalkohol und Lösung einen schönen grünen Ring, der in dünnen Lösungen erst nach 15—20 Min. deutlich wird. Da jedoch das Arbeiten mit Amylalkohol subjektiv sehr unangenehm ist, der Amylalkohol außerdem oft recht unrein ist und kolloidale Trübungen aufweist, die die Reaktion stören, so mußte ich weiter suchen. Tabelle IV zeigt das Verhältnis der Verdünnungswerte mit Aq. dest. und nachfolgender Grenzflächenanreicherung mittels Amylalkohol zu den Werten, wie sie mit der gleich zu besprechenden Methode erhalten wurden.

Tabelle IV.

Verdünnungswert mit Aq. dest. u. Amylalkohol.	Verdünnungswert mit Alc. absol. + Zn. acetat.
1 : 4	1 : 10
1 : 20	1 : 40
1 : 80	1 : 120
1 : 600	1 : 800

Auch 10% wässerige Zinkacetat-Lösung erwies sich zur Verdünnungsflüssigkeit als unbrauchbar. So drängte sich der Gedanke auf, daß die Fluorescenz dann deutlich erhalten bleiben muß, wenn die verdünnte Lösung des fluoreszierenden Urobilinzinksalzes eine immer genügende Konzentration von Alkohol und Zinkacetat aufweist, so daß es nahelag, eine Verdünnungsflüssigkeit zu wählen, die aus absolutem Alkohol und Zinkacetatlösung bestand etwa im Mischungsverhältnis des Schlesinger'schen Reagens. Mit dieser gelang es nun in der Tat, die Fluorescenz noch in Spuren von Urobilin zu erhalten. Aus jeweils erhaltenen Verdünnungswerten war dann ein Vergleich der Stärke der einzelnen Reaktionen möglich. Wenn man nun noch mit einer möglichst reinen Urobilinlösung (d. h. eine Urobilinogenlösung, die zu Urobilin unter Einwirkung des Sonnenlichtes verwandelt wurde) die spektrophotometrisch untersucht, und deren Gehalt man gewichtsanalytisch festgelegt hat, die Reaktionen unter mannigfachen Variationen ausführt, dann kann man aus diesen Verdünnungszahlen leicht absolute Werte gewinnen. Das habe ich nun im folgenden ausgeführt. Übrig bleibt noch zu erwähnen, daß die Verdünnungen in einem Dunkelkasten, in den nur von oben Licht dringen konnte, ausgeführt wurden, und daß hiermit das unbewaffnete Auge noch die geringste Fluorescenz erkennt. Das Tageslicht, bzw. Sonnenlicht ist für die Ablesung am besten geeignet.[1])

Größe des Kastens, der mit schwarzem Papier von innen und außen ausgeklebt ist: (Vgl. Fig. 1 u. 2) Breite 20 cm, Länge 15 cm, Höhe 5 cm. Der Kasten kann noch, wie die Figur zeigt, mit einem um eine horizontale Achse drehbaren Spiegel versehen werden, durch den das Licht besser in die Gläschen geworfen werden kann, eine Einrichtung, die aber nicht unbedingt erforderlich ist.

1) Auch kann eine 50kerzige elektrische Birne (110 oder 220 Voltladung) mit mattem Glas als Beleuchtungsquelle benutzt werden.

Fig. 1.

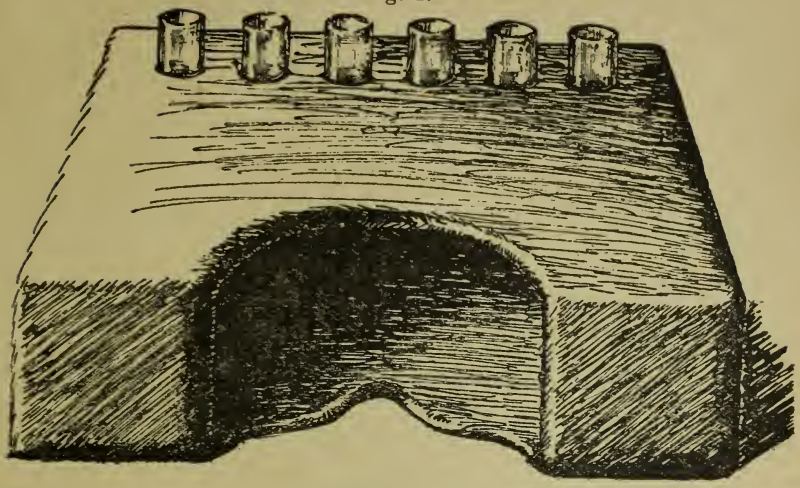
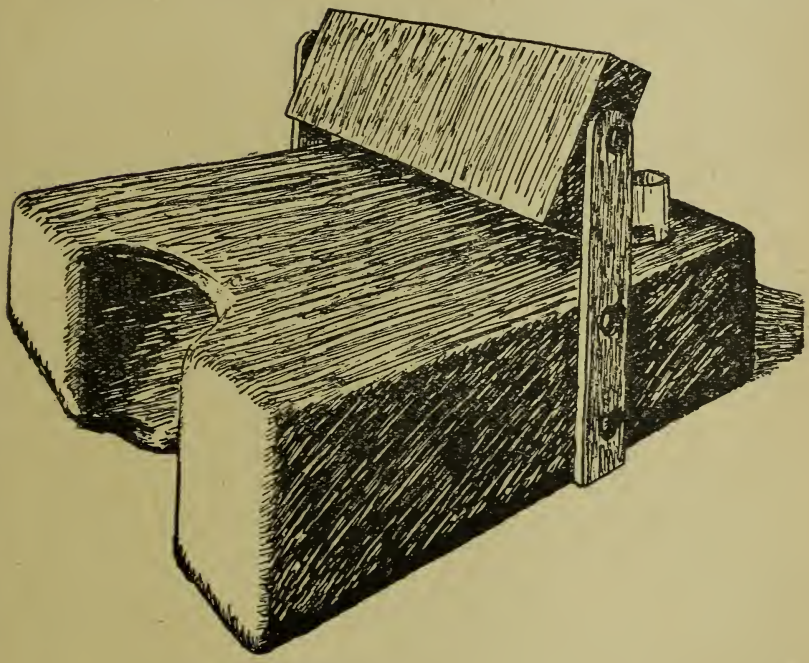


Fig. 2.



Größe eines Gläschens: Höhe 6,0 cm
Äußerer Durchmesser 16 mm
Innerer Durchmesser 14 mm.

Die Ausführung der Methodik selbst gestaltet sich wie folgt: 10 ccm

des zu untersuchenden Harns werden, nachdem die Reaktion festgestellt worden ist und je nachdem etwas mit verd. Essigsäure angesäuert worden ist, mit 10 ccm absolutem Alkohol versetzt, 1 g pulverisiertes Zinkacetat hinzugefügt (ich halte mir 1 g fassendes Holzlöffelchen für diesen Zweck bereit), ferner kommen noch 3 Tropfen 3% alkoholische Jodlösung hinzu. Es wird kräftig umgeschüttelt und filtriert, bis daß klares Filtrat erzielt ist.

Herstellung der Verdünnungsflüssigkeit: 20 g Zinkacetat werden mit Wasser in ein Meßkölbchen von 100 ccm bis zur Marke aufgefüllt und kalt gelöst. Diese Lösung mit 100 ccm absolutem Alkohol verdünnt. Für den Fall eine feine Trübung entsteht, wird abfiltriert.

Die Verdünnungen erfolgen nun nach folgenden Tabellen, immer ergänzt auf 2 ccm mit in $^1/_{100}$ ccm geteilten Pipetten, und zwar verwende ich langgezogene dünne Pipetten, aus denen die Abmessung bequem und recht genau möglich war; und zwar zum Urinfiltrat meist eine 1 ccm, zur Verdünnungsflüssigkeit eine 2 ccm fassende Pipette. Im Vorversuch wurde festgestellt, wo man die Verdünnung zu beginnen hatte, um in einer Reihe zu einem negativen Resultat zu gelangen. Die gründliche Spülung der Filtratpipette zwischen je zwei Verdünnungen ist Selbstverständlichkeit.

Eichung der Skala.

Herstellung reinen Urobilins auf dem Wege des Urobilinogens (Charnas, Friedrich Müller, D. Gerhardt).

Die Urobilinlösung wurde spektrophotometrisch untersucht, der Extinktionskoeffizient und das Absorptionsverhältnis festgestellt. Ferner der Extinktionskoeffizient an verschiedenen Stellen des Spektrums gemessen, indem ferner die Verdünnungen variiert wurden. Hat man reine Lösungen vor sich, so müssen die Quotienten der Extinktionskoeffizienten an verschiedenen Stellen des Spektrums eine Konstante ergeben (vgl. Hüfner). Das war bei meinen Lösungen der Fall. Der Quotient betrug immer nahezu 0,5. Ein Beispiel sei unten kurz erwähnt [1]). Darüber wird ausführlicher in einer späteren Arbeit die Rede sein.

Zu einer Menge von 11 mg Urobilin werden 11 ccm absoluter Alkohol gefügt. Es lösen sich sofort 8,5 mg (durch Zurückwiegen festgestellt). Von dieser Lösung (8,5 mg auf 11 ccm) werden nun eine Reihe von Verdünnungen hergestellt von 1 : 200 bis 1 : 1000, und mit diesen Verdünnungen wird die Schlesinger'sche Reaktion ausgeführt, wie oben beschrieben. Es ergibt sich, daß bei einer Verdünnung von 1 : 1000 keine Fluorescenz mehr nachweisbar ist, bei 1 : 900 jedoch diese noch vorhanden ist. Auch die Verdünnung der Fluorescenzproben der konzentrierten Lösungen ergibt den Grenzwert bei einer Verdünnung von 1 : 900, so daß Verdünnung der Urobilinlösung und Verdünnung der fertigen Probe gleich sind. Das würde heißen: bei 0,085 mg Urobilin

---

1) a (Extinktionskoeffizient):

		$^1/_2$ Konzentration:	
grüne Hg-Linie	a = 0,0921	grüne Hg-Linie	a = 0,0554
violette Hg-Linie	a = 0,1859	violette Hg-Linie	a = 0,1087
Quotient	$\frac{0{,}0921}{0{,}1859} = 0{,}49.$	Quotient	$\frac{0{,}0554}{0{,}1087} = 0{,}50.$

in 100 Flüssigkeit ist eben noch die in der oben beschriebenen Weise ausgeführte Schlesinger'sche Reaktion positiv. Das bedeutet eine etwa $2^1/_2$ mal so große Empfindlichkeit wie Schlesinger (l. c.) und später Fischler (l. c.) sie angaben. Danach gestalten sich die absoluten Werte bei den einzelnen Verdünnungen folgendermaßen auf 100 g berechnet:

Urinfiltrat ccm	Verdünnungsflüssigkeit ccm	Verdünnungszahl	Absoluter Wert mg %
Unverdünnt:			
2,0	—	1/2	0,17
1,5	0,5	3/8	0,31
1,0	1,0	1/4	0,340
0,8	1,2	1/5	0,425
0,5	1,5	1/8	0,68
0,4	1,6	1/10	0,85
0,3	1,7	3/40	1,10
0,26	1,74	1/15	1,275
0,2	1,8	1/20	1,70
0,16	1,84	1/25	2,125
0,13	1,87	1/30	2,55
0,1	1,9	1/40	3,40
Verdünnung: 1 : 10 ccm.			
0,8	1,2	1/50	4,25
0,63	1,34	1/60	5,10
0,57	1,43	1/70	5,95
0,5	1,5	1/80	6,80
0,4	1,6	1/100	8,50
0,3	1,7	3/400	11,00
0,26	1,74	1/150	12,75
0,2	1,8	1/200	17,05
0,16	1,84	1/250	21,25
0,13	1,87	1/300	25,50
0,1	1,9	1/400	34,0
Verdünnung: 1 : 100 ccm.			
0,8	1,2	1/500	42,5
0,66	1,34	1/600	51,0
0,57	1,43	1/700	59,5
0,5	1,5	1/800	68,0
0,4	1,6	1/900	77,0
0,3	1,7	1/1000	85,0

Durch entsprechende Interpolation ist Feststellung der Zwischenwerte leicht möglich.

Es ergibt sich nun die obere Grenze der Urobilinurie beim Normalen, wie aus den anderweitig zu machenden Ausführungen und Tabellen hervorgehen wird, etwa 20—25 mg pro die, das würde bei einer Tagesmenge von durchschnittlich 1500 ccm Urin eine Verdünnung von $^1/_{15}$ bis $^1/_{20}$ heißen. Bei konzentriertem Harn kann vielleicht 1 : 40 noch normal bleiben, während bei dünnem Harn beispielsweise 1 : 8 schon einen pathologischen Wert bedeuten kann. Es geht daher nicht an, wie Marcussen und Svend-Hansen das getan haben, $^1/_{20}$ als obere Grenze der Norm festzusetzen.

Was leistet die Methode?

Die Tabelle VI lehrt, daß in den Zehner-Verdünnungen die Fehlergrenze, wenn etwa die letzte erreichte Verdünnung zweifelhaft ist, die folgende negativ und die vorausgehende sicher positiv ist, etwa 1 mg %, meist aber weniger beträgt, in den Einerverdünnungen noch weniger. In den Hunderterverdünnungen, in denen es sich doch ohnehin um pathologische Vermehrungen handelt, beträgt die Fehlergrenze höchstens 7—9 mg %, in den Tausender handelt es sich um 10—15 mg. Das sind irrelevante Unterschiede, so daß die Methode in der Tat imstande ist, den Anforderungen für klinische Zwecke in überaus guter Weise gerecht zu werden.

2. Urobilinbestimmung im Stuhl.

Die frisch entleerten Fäces werden gewogen, sodann gut durchgemengt, und 5 g davon abgewogen und in eine Reibschale verbracht, in dieser werden sie mit 20 ccm Petroläther (oder auch Ligroin) übergossen und 2—3 Minuten lang gut durchgerieben. Der Petroläther abgegossen und erneut mit dem gleichen Quantum Petroläther versetzt und abermals gut verrieben. In dem möglichst vollständig abgegossenen Petroläther kann eine Schlesinger'sche Reaktion angestellt werden und für den Fall, daß diese positiv ausfällt, eine erneute Auswaschung vorgenommen werden. Diese Auswaschung dient zur vollständigen Entfernung des Indol und Scatol aus den Fäces, die bekanntlich beide die Schlesinger'sche Reaktion geben. Der Rest wird dann mit 10 ccm Alcohol absolutus, von 1 g Zinkacetat und 3 Tropfen Jodtinktur versetzt. Diese Mischung wird gut durchgerieben und durch ein gehärtetes Filter filtriert. Dieses Filtrat wird wie beim Harn zur Feststellung des quantitativen Gehaltes weiter verarbeitet. Nur ist dabei zu beachten, daß die Ausgangszahl der anzustellenden Verdünnungen bis die Probe negativ wird, nicht mit $^1/_2$, sondern mit $^1/_3$ zu multiplizieren ist. Diese Methode liefert sehr schöne und brauchbare Werte für die quantitative Urobilinbestimmung in den Fäces, wie die in den folgenden Mitteilungen zu veröffentlichenden Untersuchungen zeigen werden. Es ergaben sich als Norm Gehalt 120—200 mg % Urobilin. Die Tatsache, daß bei verschiedenen Krankheitszuständen die erhaltenen Werte in demselben Bereiche liegen, wie sie von anderen Autoren (vgl. bes. Eppinger) durch umständliche Methoden gewonnen wurden, beweist die Brauchbarkeit der hier beschriebenen Methodik. (Vgl. die späteren Mitteilungen.[1])

1) Bei Untersuchung von Neugebornenstühlen, die stark bilirubinhaltig sind,

3. Urobilinbestimmungen im Duodenalsaft.

Ferner wurden Duodenalsaftuntersuchungen nach dieser Methode vorgenommen. Es ist zu berücksichtigen, daß im Duodenalsaft immer reichlich Bilirubin vorhanden ist, wenn die Probe mit Jodtinktur angestellt wird, so verwandelt sich dieses in Biliverdin. Man muß deshalb etwas weniger Jodtinktur nehmen.[1]) Bei Anstellung der Verdünnung zeigt sich dann bei hohem Urobilingehalt, daß die Biliverdinfarbe für die Beurteilung für die Fluorescenz nicht störend wirkt, da die Biliverdinfärbung längst verschwunden, wenn noch Urobilinfluorescenz vorhanden ist. Normaliter wurde eine Verdünnung von etwa 1:50 gefunden, auf 100 ccm berechnet ungefähr 4—5 mg. Unter pathologischen Bedingungen ist der Urobilingehalt des Duodenalsaftes enorm vermehrt, so fand ich in Fällen Magencarcinom 1 : 800 positiv, d. h. 68 mg %. Ferner einmal 85 mg %. In einem Falle von Gallengangscarcinom mit riesigen Lebermetastasen ohne Gallenstauung, in dem ich 80 ccm Duodenalsaft entleerte, 730 mg auf 100 ccm!

Will man die quantitative Bestimmung im Blute ausführen, so wendet man am besten die von Strauß und Hahn, Zentralbl. f. inn. Med. 1920, angegebene Methode an. Die Verdünnung darf alsdann nicht mit der oben angegebenen Verdünnungsflüssigkeit geschehen, sondern mit absolutem Alkohol. Die Blutwerte sind sehr gering. In pathologischen Fällen fand ich bis zu $^1/_6$, d. h. 0,5 mg %.*)

---

hat sich als bequeme Trennungsmethode des Bilirubins vom Urobilin, die Fällung mit kolloidalem Eisenhydroxyd erwiesen, wie eine spätere Mitteilung noch zeigen wird. Dasselbe gilt für Stauungsikterusharn und Duodenalsaft. Auch Kalkmilch ist als Trennungsmittel brauchbar.

1) Man kann auch den Duodenalsaft 24 Stunden im Licht stehen lassen und dann die beschriebene Schlesinger'sche Reaktion ohne Jodzusatz anstellen. Beide Methoden liefern die gleichen Ergebnisse.

*) Anmerk.: Die beschriebene Methode wende ich seit länger als einem Jahre für klinische Zwecke an. Ihre Veröffentlichung unterblieb jedoch bis jetzt, weil mir eine Arbeit von Marcussen und Svend Hansen (11) nur unter dem Namen Marcussen in einem ganz kurzen Referat im Chemischen Zentralblatt 1918 bekannt geworden war. Erst jetzt ist es mir gelungen, diese Arbeit im Original zu erhalten. Herrn Dr. S. Hansen sei an dieser Stelle für die Zusendung bestens gedankt. Ich ersehe aus ihr, daß die beiden Autoren in wesentlichen Punkten zum gleichen Resultate wie ich gekommen sind. Sie sind allerdings nicht dazu übergegangen aus ihrer Verdünnungsprobe absolute Werte zu erhalten.

Literatur.

1. Meyer-Betz, Über Urobilin. Ergebnisse für innere Med. und Kinderheilk. 1913. — 2. Brugsch, Zeitschr. f. exper. Path. und Ther. Bd. 5, 8, 9, 11. — 3. Charnas, Quantitative Urobilinbestimmung, Biochem. Zeitschr. 1909. — — 4. Eppinger, Die hepatolienalen Erkrankungen, 1920, Julius Springer. — — 5. Ders., Der Ikterus in Kraus-Brugsch' Handbuch d. spez. Path. u. Ther. — 6. Fischer, H., Zur Kenntnis des Gallenfarbstoffs. Zeitschr. f. physiol. Chemie 73 u. 75. — 7. Fischler, Das Urobilin. Habilitationsschr. 1906. — 8. Flatow, Quantitative Urobilinogenbestimmung. Münch. med. Wochenschr. 1911. — 9. Hildebrandt, Über Urobilin. Zeitschr. f. klin. Med. 1906, Bd. 59. — 10. Kraus, Berl. klin. Wochenschr. 1920. — 11. Marcussen und Svend-Hansen, Journal of biological Chemistry 1918, Bd. 36. — 12. Peters, Chem. Zentralbl. 1920. — 13. Schlesinger, Nachweis des Urobilins. Deutsche med. Wochenschr. 1903.

Aus der medizin. Klinik Greifswald
(Direktor: Prof. Dr. Morawitz).

Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Blutbilirubingehalt.

Von

Dr. **Ernst Christoph Meyer,**
Assistenzarzt der Klinik.

und

Herbert Knüpffer,
Medizinalpraktikant.

Vor einigen Jahren gestalteten Hijmans v. d. Bergh und seine Mitarbeiter die durch Ehrlich entdeckte, durch Pröscher näher studierte Diazoreaktion auf Bilirubin im Blute zu einer quantitativen Methode aus. Bei ihren Untersuchungen entdeckten sie zufällig, daß das Bilirubin, das in der Galle enthalten ist, ohne Zusatz von Alkohol diese Reaktion sofort gibt, während das aus Gallensteinen hergestellte Bilirubin diese Reaktion nur nach Zusatz von Alkohol gibt. Alsdann stellten sie fest, daß das Blut normaler Menschen diese Diazoreaktion ohne Alkoholzusatz nur mit Verzögerung (nach etwa $^1/_2$ Minute beginnend, erst nach einigen Minuten bis Stunden maximal werdend) gibt (sog. verzögerte direkte Reaktion), während das Blut von Menschen mit Stauungsikterus sofort ohne Alkoholzusatz diese Diazoreaktion gibt (sog. prompte direkte Reaktion). Feigl und Querner machten darauf aufmerksam, daß die Reaktion zuweilen zweiphasig verläuft, indem sogleich ein deutlicher Farbenumschlag eintritt, der erst nach einigen Minuten beginnt stärker zu werden. Die zweiphasige Reaktion trennt Lepehne noch in einen zweiphasig prompten mit stärkerem prompten und in einen zweiphasig verzögerten mit stärkerem verzögerten Anteil.

Auf Grund dieser Entdeckung war nach Hijmans v. d. Bergh die Möglichkeit gegeben, zu unterscheiden, ob das im Blute vor-

handene Bilirubin die Leberzellen bereits passiert habe und durch Resorption aus den Gallenwegen in das Blut gelangt sei (Stauungsbilirubin) — prompte direkte Reaktion — oder ob das Bilirubin außerhalb der Leber gebildet sei — verzögerte direkte Reaktion —.

Im Anschluß an diese Entdeckungen Hijmans v. d. Bergh's wurden von verschiedenen Forschern die Bilirubinverhältnisse bei verschiedenen Krankheitszuständen und auch im Tierexperiment untersucht. Eine Abhängigkeit des Blutbilirubingehaltes von verschiedenen Arzneimitteln glauben Bauer und Spiegel nachgewiesen zu haben. Sie gingen von der Voraussetzung aus, daß der Bilirubingehalt des Blutes bei ein und demselben Individuum konstant sei, eine Ansicht, der bereits von Lepehne widersprochen wurde.

Eine Beständigkeit des Blutbilirubingehaltes erscheint unwahrscheinlich, wenn man in Betracht zieht, daß die Gallenausscheidung in den Darm abhängig von der Nahrungsaufnahme stattfindet. Auch die Beobachtungen an Hunden, bei denen zuweilen schon nach 1—3tägigen Hungern Bilirubin im Urin auftreten soll, spricht dafür, daß Schwankungen im Blutbilirubingehalt durch die Nahrungsaufnahme eintreten. Im gleichem Sinne sprachen auch die Versuche, die Gilbert mit seiner Oxydationsmethode an wenigen Personen vorgenommen hat.

Zur Entscheidung dieser Frage untersuchten wir an einer großen Anzahl normaler Personen den Blutbilirubingehalt vor und nach der Hauptmahlzeit.

Wir wählten zunächst die Zeit $1^1/_2$—2 Stunden nach dem Mittagsessen (Gruppe I), das aus der üblichen Krankenhauskost (Gemüse, Kartoffeln, Fleisch, Fett zusammengekocht) bestand. Die ersten Versuchspersonen zeigten in der Tat nach dieser Zeit schon eine deutliche Abnahme des Blutbilirubingehaltes, so daß wir zunächst an diesem Zeitraum festhielten. Je größer aber unsere Versuche in dieser Anordnung wurden, desto mehr Personen fanden wir, die in dieser Zeit noch keine Schwankungen des Bilirubingehaltes zeigten. Unter 23 untersachten Personen — es waren hauptsächlich Rekonvaleszenten — fanden wir 10mal eine deutliche Abnahme: die stärkste Abnahme betrug von 1,5 auf 0,6 Bilirubin Einheiten, bei 4 von diesen Fällen fiel der Bilirubinwert auf die Hälfte, z. B. von 0,8 auf 0,4 Bi. E., bei den übrigen 5 Personen betrug die Abnahme mindestens 30 % des Anfangswertes, z. B. von 0,55 auf 0,35 Bi. E. Die übrigen 13 Fälle zeigten in dieser Zeit keine Abnahme. Daher dehnten wir, wie wir weiter unten sehen

werden, später unsere Beobachtungszeit nach dem Essen noch um einige Stunden aus. Zunächst zogen wir noch den Vormittag, an dem ja die Versuchspersonen nüchtern blieben — letzte Nahrungsaufnahme am vorhergehenden Abend um 6^h — mit in den Bereich unserer Untersuchungen, indem wir morgens um 9^h und um $^1/_2 12^h$ eine Blutentnahme vornahmen, außerdem noch einmal — wie in Gruppe I — $1^1/_2$—2 Stunden nach dem Essen. Zwischen diesen Zeiten zeigten sich entweder keine Unterschiede oder eine geringe Zunahme (Gruppe II). Es wurden 9 Personen in dieser Weise untersucht. Die Zunahme im Laufe des Vormittages bei nüchternem Magen betrug nur einmal über 30% des Anfangswertes, sonst blieb sie immer innerhalb der Fehlergrenzen. Bei 5 Personen war innerhalb der 2 Stunden nach dem Essen wieder eine deutliche Abnahme wahrnehmbar um 30—45% des Anfangswertes, bei 4 Fällen keine Abnahme.

Während also innerhalb von $1^1/_2$—2 Stunden nach der Nahrungsaufnahme nur bei dem kleineren Teile der untersuchten Personen eine Abnahme des Blutbilirubingehaltes festzustellen war, wurden die Resultate einheitlich, als ich die Beobachtungszeit bis auf 5 Stunden nach dem Essen ausdehnte (Gruppe III). Bei dieser Versuchsanordnung zeigte sich bei sämtlichen untersuchten Fällen eine deutliche Abnahme 4—5 Stunden nach dem Essen, bei denjenigen Fällen, bei denen ich dann nach 8 Stunden nach dem Essen eine Blutuntersuchung vornahm, zeigte sich dann schon wieder ein geringer Anstieg oder noch ein Gleichbleiben, eine weitere Abnahme konnte ich dann nicht mehr feststellen: Ich untersuchte 10 gesunde Personen in dieser Versuchsanordnung. Während bei 6 Personen der Blutbilirubinwert mittags 12^h nüchtern 0,1 bzw. 0,4 Bi. E. betrug, fand ich 5 Stunden nach der Mittagsmahlzeit einmal eine geringe Spur, in den übrigen Fällen überhaupt kein Bilirubin mehr. Bei den übrigen 4 Personen mit Nüchternwerten von 0,2 bis 0,95 Bi. E. betrug die Abnahme 35—50% des Anfangswertes.

Um mit Sicherheit sagen zu können, daß die festgestellten Schwankungen des Blutbilirubingehaltes auf die Nahrungsaufnahme zu beziehen sind und nicht etwa durch irgendwelche anderen Umstände bedingte tageszeitliche Schwankungen sind, ließ ich die Versuchspersonen vom vorhergehenden Abend 6^h bis zum nächsten Abend 6^h hungern und untersuchte das Blut mittags um 12^h, 2^h und um 6^h (Gruppe IV). Bei sämtlichen 5 untersuchten Personen ergab sich in diesen Zeiten ein Ansteigen des Blutbilirubins

um 20—200 % des Anfangswertes — im Gegensatz zu den Personen, die um 12 h eine Mahlzeit zu sich genommen hatten und danach einen Abfall des Blutbilirubins aufwiesen. Untersuchte ich alsdann das Blut der Hungerpersonen noch 3—4 Stunden nach der Nahrungsaufnahme, die um 6 h abends nach 24 Stunden Hunger erfolgte, so zeigte sich wieder prompt ein deutlicher Abfall, der gewöhnlich um 50 % niedriger lag als der Anfangswert mittags 12 h, in 2 Fällen sogar von 0,6 bzw. 0,45 auf 0 herabgesunken war. War bereits schon durch diese Versuche erwiesen, daß es die Nahrungsaufnahme ist, welche das Absinken des Blutbilirubins bewirkt, und daß es der Hunger ist, welcher zu einem Anstieg führt, so änderte ich doch noch die Versuchsanordnung bei einer Reihe von Personen so ab (Gruppe V), daß ich morgens nüchtern eine Blutprobe entnahm, dann sofort eine dem gewöhnlichen Mittagessen entsprechende Mahlzeit gab und nun nach 2, 5 und 8 Stunden das Blut wieder untersuchte. Auch bei diesen Fällen zeigte sich nach 5 Stunden ein Tiefstand bis auf einen Fall, der erst nach 8 Stunden auf den niedrigsten Wert herabgesunken war, während bei den übrigen 5 untersuchten Fällen nach 8 Stunden bereits wieder eine deutlich nachweisbare Zunahme aufzuweisen war. Als Beispiel sei angeführt: $^1/_2$ 9 h nüchtern 0,25 Bi. E., $^1/_2$ 12 h $2^1/_2$ Stunde nach dem Essen 0,2 Bi. E., 5 Stunden nach dem Essen 0,05 Bi. E. 8 Stunden nach dem Essen 0,2 Bi. E. Beim Vergleich dieser Gruppe mit den in Gruppe II untersuchten Personen wird der Unterschied besonders deutlich: Bei den mittagessenden Personen im Laufe des Vormittags geringe Zunahme, dann bis 2—3 h geringe Abnahme, die bis 5 h noch deutlicher wird; bei den morgens essenden Personen im Laufe des Vormittags bereits geringe Abnahme, das Tief ist um 2 h erreicht und um 5 h, in welcher Zeit bei jener Gruppe das Tief vorhanden ist, findet hier bereits wieder ein Anstieg statt. Der Genuß von 1 l Wasser wirkte bei den Versuchspersonen nicht als Nahrungsaufnahme. denn der Blutbilirubingehalt stieg danach an wie bei nüchternen Personen, dagegen rief bei 2 Personen der Genuß von Bariumsulfatbrei (wie er zur Röntgendiagnostik verwendet wird) eine Abnahme des Bilirubingehaltes hervor, übereinstimmend mit der Tatsache, daß sich ja in den weißen Bariumfäces reichlich Urobilinogen und Urobilin nachweisen lassen. Es scheint also schon das Hineingelangen eines festen Breis die Gallensekretion zu verstärken. Um direkt den Einfluß des Galleabflusses auf den Bilirubingehalt des Blutes nachzuweisen, versuchte ich durch Eingabe von Witte-Pepton in das Duodenum einen stärkeren

Galleabfluß hervorzurufen. Es gelang mir allerdings nur in 2 Fällen, etwa 70 ccm dunklere Blasengalle im Laufe von 30 Minuten zu gewinnen, ein Abfluß, der anscheinend nicht groß genug war, um eine Herabsetzung des Blutbilirubingehaltes zu bewirken, denn diese Personen verhielten sich so, als wenn sie einfach nüchtern geblieben wären; ein älterer Mann, dem ich auch die Duodenalsonde in das Duodenum eingeführt, ihm aber nichts eingab, sondern einfach nüchtern ließ, zeigte ein merkwürdiges Verhalten. Bei durchaus normalen Bilirubinwerten zeigte sich ein Ansteigen von 0,15 auf 0,45 in 6 Stunden; während nun in der ersten und zweiten Blutprobe die direkte Reaktion verzögert war, war sie in der dritten Blutprobe zweiphasig prompt. Öfteres Ansaugen durch die Duodenalsonde ergab hellgelbe, alkalische Flüssigkeit, die die direkte prompte Diazoreaktion gab. Dadurch, daß ich 250 ccm Ochsengalle in das Duodenum innerhalb von $^1/_2$ Stunde vermittelst Duodenalsonde einfließen ließ, erreichte ich wohl einen Anstieg des Bilirubingehaltes im Blute. Er war aber nur unbedeutend größer als der bei einer nüchternen Person. Allerdings ist darauf hinzuweisen, daß nach 5 Stunden die direkte Reaktion zweiphasig auftrat, was wohl darauf hindeutet, daß ein kleiner Teil des aus dem Darm resorbierten Bilirubins (bei den sicherlich günstigen Resorptionsbedingungen) — 250 ccm Galle in den leeren Darm — die Leber passiert hat und in das Blut gelangte.

Auf dieses sonderbare Verhalten des Blutbilirubingehaltes komme ich bei der Besprechung der an lebergeschädigten Menschen vorgenommenen Untersuchungen noch zurück.

Bis auf diese 2 Fälle war die direkte Reaktion bei allen bisher mitgeteilten Personen verzögert.

Durch diese Versuche ist also einwandfrei erwiesen, daß beim Menschen ein beständiges Schwanken des Blutbilirubingehaltes stattfindet, das durch die Nahrungsaufnahme bedingt ist. Diese Tatsache ist bei Versuchen zu berücksichtigen, die etwa darauf ausgehen, den Blutbilirubingehalt pharmakologisch zu beeinflussen. Nimmt man derartige Versuche vor etwa 2—5 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme, so würde nur ein Anstieg beweisend sein, andererseits würden Versuche, die etwa am Vormittage bei Nüchternheit vorgenommen wurden, nur dann für eine Wirksamkeit der verabreichten Pharmaka sprechen, wenn dieselben eine Abnahme bewirkten. Desgleichen muß diese Tatsache bei vergleichenden Untersuchungen Berücksichtigung finden. Es wird

empfohlen, derartige Untersuchungen stets morgens nüchtern vorzunehmen.

Wie ist nun dieses Schwanken zu erklären?

Zunächst möchte ich einen Augenblick bei der Tatsache verweilen, daß überhaupt ein Ab- und insbesondere ein Anstieg vorhanden ist! Diese vorkommenden Schwankungen können über 100% betragen! Es kann also ein Anstieg des Bilirubingehaltes im Blute sicherlich ohne irgendwelche Rupturen der Gallenkapillaren erfolgen!

Findet nun das Ansteigen nach länger als 5—8stündigem Hunger durch einen Übertritt von Bilirubin aus der Leber in das Blut statt, oder wird das etwa in der Blutbahn oder im reticuloendothelialen Apparat außerhalb der Leber gebildete Bilirubin weniger von der Leber aus dem Blute abgefangen? Für das Absinken scheint mir die einleuchtendste Erklärung die zu sein, daß die durch die Verdauung bedingte stärkere Sekretion der Galle in den Darm ein schnelleres Abfließen der Galle auch aus den Gallenkapillaren und eine verstärkte Tätigkeit der Leberzellen zur Folge hat. Dadurch wird dann das im Blute kreisende Bilirubin verstärkt abgefangen.

Daß bei diesen normalen Fällen stets — auch bei den höchsten Bilirubinwerten — die direkte Reaktion verzögert auftrat, braucht nicht unbedingt dafür zu sprechen, daß der Anstieg durch anhepatisch gebildetes Bilirubin zustande kommt; denn auch Lepehne fand bei einigen seiner Kaninchen nach Unterbindung des Ductus choledochus erst nach 22 Stunden bei einer Zunahme des Blutbilirubins verzögerte direkte Reaktion. Es wäre also wohl möglich, daß die Leberzelle nach zwei Seiten das Bilirubin sezernieren kann — hauptsächlich in die Gallenkapillaren. Wenn diese aber infolge geringen Abflusses in den Darm eine gewisse Füllung erreicht haben, so wäre es denkbar, daß die Sekretion reichlicher in das Blut erfolgte. — Andererseits schließen allerdings diese Schwankungen durch die Nahrungsaufnahme auch nicht aus, daß die Leberzellen um so weniger Bilirubin aus dem Blute aufnehmen, je stärker die Gallenkapillaren (im Hunger) gefüllt sind.

Eine andere Möglichkeit, wie Bilirubin in das Blut gelangen könne, glaube ich hier noch zur Diskussion stellen zu müssen auf Grund von Befunden, die ich an einigen Personen mit deutlicher Urobilinurie erheben konnte. Ehe ich näher auf diese Frage eingehe, möchte ich das Verhalten der lebergeschädigten Personen beschreiben. Ein Teil der Fälle, welche deutliche Urobilinurie auf-

weisen, verhalten sich normal, d. h. der Bilirubingehalt nimmt nach der Nahrungsaufnahme ab. Unter diesen Fälle befinden sich sowohl solche mit akuten Infektionskrankheiten (Scharlach, Diphtherie), als auch solche mit dekompensierten Herzen, mit Cholelithiasis und noch im Abklingen begriffenem katarrhalischem Ikterus. Selbst Fälle, bei denen die direkte Reaktion prompt erfolgte, zeigen das Verhalten der normalen Versuchspersonen. Andererseits zeigen Fälle, bei denen anscheinend die Urobilinurie durch die gleichen Ursachen wie bei den eben beschriebenen Fällen verursacht wird (Scarlatina, Tbc. pulm., Cholecystitis, Hepatitis luetica, Ikterus catarrh., Salvarsanikterus, dekompensiertes vitium cordis) ein abnormes Verhalten, indem nach der Nahrungsaufnahme nicht nur nicht eine Abnahme des Blutbilirubingehaltes, sondern im Gegenteil eine Zunahme stattfindet. Sie verhalten sich also nach Nahrungsaufnahme so wie normale Personen im nüchternen Zustande. Hier könnte vielleicht der Einwand gemacht werden, daß eben hier tatsächlich praktisch die Verhältnisse der Nüchternheit vorlagen, weil die Patienten z. T. schwer krank waren und nur wenig zu sich nahmen und so nur eine geringe Gallesekretion veranlaßt wurde. Dagegen ist einzuwenden, daß ja auch unter den Fällen der Gruppe VI sich solche mit akuten Infektionen befanden, die auch nur Milch und Reis oder Grießbrei zu sich nahmen und doch eine Abnahme aufwiesen. Andererseits befinden sich unter den Fällen mit abnormem Verhalten solche, welche die übliche Mittagsmahlzeit in normaler Menge zu sich nahmen. Schließlich zeigten auch normale Personen einen Abfall nach Genuß von $^1/_2$ l Milch und $^1/_2$ Teller Reisbrei.

Wie erklärt sich nun das abnorme Verhalten? Reagiert etwa die Leber auf die Nahrungsaufnahme nicht wie normalerweise durch eine stärkere Sekretion? Wenn das der Fall wäre, dann müßte es doch, wenn dieser Zustand nur einige Tage anhielte, infolge der geringeren Abscheidung der Galle in den Darm zu einem größeren Anstieg des Blutbilirubingehaltes kommen! Das ist aber nicht der Fall. Dagegen erscheint mir eine andere Annahme einleuchtend, zu welcher ich auf Grund des Befundes an 3 Fällen geführt wurde. Hier beobachteten wir nämlich, daß die direkte Reaktion vor dem Essen verzögert, nach dem Essen dagegen zweiphasig prompt auftrat. Dieses Verhalten erklärten wir uns folgendermaßen: Es ist ja bekannt, daß ein Teil des in den Darm ergossenen Bilirubins resorbiert und der Leber wieder zugeführt wird. Da nun nach dem Essen die direkte Reaktion im

Blute prompt auftrat, liegt die Annahme nahe, daß das Bilirubin, das im Darm resorbiert wird, der Leber wieder zugeführt wurde, von dieser nicht in normalerweise wieder ausgeschieden wurde, sondern ähnlich wie das Urobilin die geschädigte Leber passierte.

Zum Schluß möchte ich noch anhangsweise das Resultat einmaliger Untersuchungen bei verschiedenen Krankheitszuständen bringen. Sie zeigen, daß bei verschiedenen Infektionskrankheiten die direkte Reaktion bald prompt, bald verzögert auftreten kann. Bei Diphtherie (5 Fälle) fand ich immer die direkte Reaktion verzögert, bei Scharlach (6 Fälle) dagegen — im Gegensatz zu Lepehne — trat die direkte Reaktion entweder prompt oder zweiphasig prompt auf. Auch bei Typhus (6 Fälle) fand ich stets prompte oder zweiphasig prompte direkte Reaktion, desgleichen bei schwerer Lungentuberkulose.

Bei 5 Fällen kroupöser Pneumonie war die direkte Reaktion prompt, während sie bei akutem Darmkatarrh mit sehr hohem Fieber verzögert verlief.

Besonders hinweisen möchte ich noch auf Fälle von Salvarsanikterus, bei denen die direkte Reaktion prompt auftrat.

Insgesamt wurden 194 Personen in den Kreis unserer Untersuchungen gezogen.

Methodik.

Das Blut wurde stets durch Venenpunktion entnommen, frühestens etwa $^1/_2$ Stunden nach der Entnahme wurde das Blut in einer elektrischen Zentrifuge zentrifugiert. Nachdem alle Blutentnahmen des betr. Tages gemacht waren, wurde möglichst gleichzeitig die Alkoholfällung des Serums vorgenommen und schnell hintereinander zentrifugiert, dann wurde gleichzeitig bei allen zu vergleichenden Proben das Diagoreagens zugesetzt und der Wert mit Hilfe des Autenrieth'schen Kolorimeters bestimmt. Als Vergleichsflüssigkeit diente die von van der Bergh angegebene Rhodanidlösung. Noch deutlicher als im Autenrieth'schen Kolorimeter ließen sich die Unterschiede in gleich weiten, vollständig farblosen Reagenzgläsern nachweisen in auffallendem Lichte vor einer weißen Unterlage. — Nachdem uns schon bei den ersten Untersuchungen aufgefallen war, daß noch in den ersten Minuten bei der indirekten Reaktion ein geringes Nachröten stattfindet, so wurde bei den späteren Untersuchungen prinzipiell nach 15 Minuten abgelesen, dann war meistens der höchste Wert erreicht. Auch Hans Fischer stellte in einer kürzlich erschienenen Arbeit fest, daß bei der Diazoreaktion auf Bilirubin das Maximum mit 10 Minuten erreicht ist.

Zusammenfassung:

I. Bei normalen Personen tritt innerhalb von 2—5 Stunden nach der Nahrungsaufnahme eine Abnahme des Blutbilirubingehaltes

ein. Das Tief ist gewöhnlich nach 5 Stunden erreicht, nach 8 Stunden ist in den meisten Fällen schon wieder ein Anstieg zu bemerken.

II. Bei Personen, die seit dem Abend vorher keine Nahrung zu sich genommen haben, tritt bei Nahrungsenthaltung im Laufe des Tages eine Zunahme des Blutbilirubingehaltes ein.

III. Auch Milch und Milchreisbrei führt zu einer Abnahme des Bilirubins.

IV. Bariumsulfatbrei hat die gleiche Wirkung, dagegen hat Aufnahme von 1 l Wasser keinen Einfluß auf das Blutbilirubin. Dieses Verhalten des Blutbilirubins wird dadurch erklärt, daß die Nahrungsaufnahme eine Sekretion der Galle in den Darm hervorruft. Dadurch wird entweder das Bilirubin verstärkt aus dem Blute von der Leber aufgenommen oder in geringerem Maße von der Leberzelle in die Blutbahn sezerniert, als bei stark gefüllten Gallenkapillaren, d. h. im nüchternen Zustande.

V. Während ein großer Teil von Personen mit Leberschädigung (Urobilinurie) normales Verhalten zeigt, weist ein Teil dieser Fälle eine Zunahme des Bilirubins im Blute nach der Nahrungsaufnahme auf. Dieses Verhalten wird dadurch erklärt, daß bei diesen Fällen das aus dem Darm wieder resorbierte Bilirubin die geschädigte Leber passiert — ähnlich wie das Urobilin. Für diese Annahme spricht, daß bei einem Teil dieser Fälle nach dem Essen die direkte Reaktion prompt oder zweiphasig prompt auftrat, während sie vor dem Essen verzögert war.

Es werden qualitative und quantitative Angaben über das Blutbilirubin bei verschiedenen Krankheiten gemacht.

Literatur.

Hijmans van den Bergh, Der Gallenfarbstoff im Blute. Leipzig u. Leyden 1918. — Ehrlich, Zentralbl. f. klin. Med. 1883. — Pröscher, Zeitschr. f. Physiol. Chemie 29. — Feigl u. Querner, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. 9, S. 153. — Lepehne, Deutsches Arch. f. klin. Med. 132, S. 90 u. 135, S. 79. — Mitgeb. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 20, S. 221. — Bauer u. Spiegel, Deutsches Arch. f. klin. Med. 129, S. 17. — Gilbert et Herrscher, Sur les variations de la cholemie physiologique. Presse medicale 1906, Nr. 27. — Hans Fischer, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1921.

Aus der II. med. Klinik der Universität Köln
(Direktor: Prof. Dr. Moritz).

Zur Herkunft der im strömenden Blut bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothelien.

Von

Privatdozent Dr. **Fr. Otto Heß,**
Oberarzt.

Bei dem 46jährigen Patienten Schm., der wegen chron. Endocarditis lenta im September 1919 in unserer Klinik lag, wurden gelegentlich einer Blutuntersuchung folgende Befunde erhoben.

Im sog. Kapillarblut des Ohrläppchens zählten wir 45 522 und im Blut aus einer Fingerkuppe der rechten Hand bei gleicher Entnahmetechnik nur 5344 Leukocyten; diese auffallende Differenz, die zuerst nur an einen Zählfehler denken ließ, wurde aber wiederholt beobachtet. Gleichzeitig fielen Frl. Dr. Weber und mir bei der Leukocytenzählung große, z. T. an Amöben erinnernde, blasige Zellen mit randständigem ovalen Kern in beträchtlicher Zahl auf, die im gefärbten Ausstrich als endothelartige Gebilde oft mit einem oder mehreren phagocytierten Blutkörperchen erschienen; sie fanden sich nur im Ohrläppchenblut.

Derartige Zellen im strömenden Blut sind früher mehrfach und neuerdings — während wir mit der Bearbeitung dieses Gegenstandes beschäftigt waren — von Schilling und Bittorf beschrieben, so daß ich auf eine ausführliche Beschreibung der Zellen unter Hinweis auf diese Arbeiten und gute Abbildungen [1]) verzichten kann. Ich möchte nur eine für die Erkennung der Zellen wichtige Tatsache betonen, daß man sie am leichtesten und schönsten im frischen Präparat besonders in der Zählkammer bei Ver-

1) Marchand (große Phagocyten, leukocytoide Zellen (I. Tagung d. path. Ges. S. 76), Netoušeck, van Nuys, Weill, Kaznelson, Kraus u. a.

dünnung des Blutes mit Essigsäure und Zusatz von Gentianaviolett auffindet.

Sie heben sich da als meist wesentlich größere, blasige, oft amöbenartige Zellen von den anderen ab: der Kern liegt gewöhnlich eigenartig halbmondförmig an der einen Seite der rundlichen bis wurstförmigen Zelle, in der oft Einschlüsse zu erkennen sind; häufig sieht es so aus, als ob der Kern die Zelle seitlich überrage, oder der Zelleib hängt wie eine Blase unter dem Kern. Auf dem geheizten Objekttisch zeigten sie einigemal deutliche Gestaltsveränderung, während Phagocytose, wie sie Rowley und Eason sahen, nie sicher beobachtet wurde.

Im Ausstrich sahen auch wir häufig ganze Konvolute, z. T. abnorm gestalteter, großer mit Fortsätzen versehener Makrophagen; einzelne kleinere mehr längliche mit ovalem Kern lassen sich nicht immer mit Sicherheit von normalen sog. Monocyten unterscheiden; sehr schön sind die verschiedenen Zelleinschlüsse zu erkennen: polymorphkernige Leukocyten, Lymphocyten, Blutplättchen, rote Blutkörperchen (mit der Benzidinprobe und Methylenblau dargestellt); Bakterien konnten mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Ein großer Teil der fraglichen Zellen enthält eine oder mehrere Vakuolen.

Unsere Befunde forderten zur Bearbeitung folgender Fragen auf:

1. finden sich derartig auffallende Differenzen der Leukocytenzahl zwischen Ohr- und Fingerblut häufiger, ev. bei welchen Krankheitszuständen, und wodurch werden sie bedingt?

2. bei welchen Erkrankungen sind die großen endothelialen z. T. Phagocytose aufweisenden Zellen im strömenden Blut nachweisbar?

3. wo stammen diese Zellen her?

Bei dem Patienten Schm. fanden wir die Endothelien nur im Ohrblut; diese Tatsache machte meine anfängliche Annahme, daß es sich um Zellen des reticulo-endothelialen Apparates von Milz und Leber handele, sehr unwahrscheinlich und führte zu der Vermutung, daß diese eigenartigen Zellen vom Ort der Blutentnahme herrührten, was auch Bittorf annimmt; dies wurde auf Grund weiterer klinischer Untersuchungen noch wahrscheinlicher, konnte aber nur durch anatomische Untersuchungen bewiesen werden. Diese waren nun bei dem Patienten Schm. nicht angängig, da er kurz vor seinem Tod seine Verlegung nach Hause wünschte. Aus diesem Grunde unterblieb damals die Publikation der an sich auffälligen Befunde.

In der Folgezeit hatte ich nun Gelegenheit, 10 weitere Fälle von Endocarditis lenta klinisch zu beobachten und z. T. autoptisch zu untersuchen, so daß mir die Beantwortung der gestellten Fragen möglich wurde.

1. Die Differenz der Leukocytenzahlen zwischen Finger- und Ohrblut.

Vergleichsuntersuchungen bei den verschiedensten Erkrankungen[1]) ergaben, daß weit außerhalb der Fehlergrenzen liegende Differenzen sich sehr häufig bei Endocarditis lenta fanden, während andere, besonders auch Herzerkrankungen sie nicht zeigten; nur in einigen Typhusfällen wurde Ähnliches wie bei Endocarditis lenta beobachtet. Die Leukocytenzahlen waren nun bei den Endocarditisfällen nicht nur im Blut aus Finger und Ohr, sondern oft auch aus dem rechten und linken Ohr verschieden groß, während Zählungen von der rechten und linken Hand meist gut übereinstimmten. Dies soll nur durch folgenden Befund illustriert werden.[2])

Fall Nö. Konrad, 50 J. Endocarditis (ulcerosa) lenta.

10. Juni	arterielles (Art. rad.) Blut	3 920	Leukocyten
	venöses (Ven. mediana) „	4 270	„
	Finger lk.	4 390	„
	Finger r.	4 500	„
	Ohr lk.	112 000	„
	Ohr r.	75 900	„
21. Juli	Ohr lk.	36 800	„
	Ohr r.	54 900	„
	Finger lk.	4 300	„
	Finger r.	4 900	„
	Zehe r.	7 200	„

Auch an einzelnen Tagen, ja zu verschiedenen Stunden des Tages schwankten die Leukocytenzahlen des Ohrblutes oft beträchtlich. Es bestand auch darin keine Gesetzmäßigkeit, daß etwa nach der ersten Entnahme die Leukocytenzahlen geringer wurden oder umgekehrt. Kurz: die Leukocytendifferenzen zeigten bei Endocarditis lenta eine große Regellosigkeit, nur war zumeist im Ohrblut eine wesentlich höhere mit den Leukocytenzahlen des übrigen Körpers nicht übereinstimmende Zahl: damit ging Hand in Hand ein großer Reichtum des Ohrblutes an Endothelien.

1) Siehe Inaug.-Diss. Otten, Köln.

2) Auf Wunsch der Redaktion habe ich alle Protokolle weggelassen; sie werden zum größten Teil der Dissertation Otten noch beigefügt, sodaß darin Einzelheiten über die Zählungen besonders auch der Endothelien nachgelesen werden können.

2. Bei welchen Erkrankungen treffen wir nun jene Endothelien im Blut?

Mit absoluter Regelmäßigkeit fanden wir sie in verschieden großer Zahl bisher in allen Fällen von chron. Viridans-Sepsis;*) nur in einem ganz akut verlaufenden Fall [1]) wurden sie vermißt.

Während etwa 1¼ Jahren wurde nicht nur bei allen infektiösen besonders chronischen Erkrankungen, sondern auch bei allen sonstigen Leukocytenzählungen von meinen Mitarbeitern und mir auf solche Zellen geachtet; wir sahen sie recht selten, noch am häufigsten im Ohrblut beim Typhus abdominalis und zwar am regelmäßigsten während einer länger andauernden Fieberperiode; sie wurden seltener in der Rekonvalescenz, um dann ganz zu verschwinden. Öfter ließen sich im Blut aus Roseolen zahlreiche Endothelien und endothelähnliche Zellen nachweisen.

Desgleichen fand ich sie bei einem Flecktyphus, bei zwei Fällen von Anaemia pseudoleukaemica infantum,[2]) nach langem Suchen bei einer akuten lymph. Leukämie und bei zwei Fällen von pernic. Anämie, während bei anderen Perniciosafällen und schweren sek. Anämien (bes. Ca. und myoloische Leukämie) vergeblich danach gesucht wurde. Ebensowenig wie Naegeli konnte ich sie bei zwei Kranken mit hämolytischem Ikterus nachweisen und zwar weder vor noch nach Splenektomie (bei dem einen Kranken hatte ich vor 5 Jahren die Milz mit bestem Erfolg exstirpieren lassen).

In der Literatur sind Endothelbefunde außer bei Endocarditis lenta noch bei anderen Krankheiten notiert, so bei Carcinom (Netoušeck, Kaznelson), bei Protozoenkrankheiten (Connal), bei Cholera, Chlorose, Basedow und myeloischer Leukämie (Netoušeck) und Tuberkulose (Kaznelson, Weill).

Meine Befunde stimmen mit den schon bekannten darin überein, daß sich die Endothelien ganz vorwiegend — auch der Zahl nach — bei Endocarditis lenta finden. Während sie hier bis über 20% der kernhaltigen Blutelemente (bis über 50% bei Bittorf, Schilling) ausmachen können, wurden bei anderen Erkrankungen,

*) Anm. b. d. Korrektur: desgleichen auch in den nach Abschluß der Arbeit beobachteten und autoptisch bestätigten Fällen.

1) Aus der Kinderklinik; ich bin Herrn Geh.-Rat Siegert zu bes. Dank verpflichtet, daß er mir die Untersuchung verschiedener Fälle seiner Klinik gestattete.

2) Aus der Kinderklinik.

bei denen sie ab und zu, aber keineswegs regelmäßig vorkamen, 0,5—2 % bei Typhus bis 4,5 % gezählt.

Es darf nicht unerwähnt bleiben, daß man auch bei Durchsicht sehr vieler normaler Präparate ab und zu einer Zelle begegnet, die endothelialen Charakter hat; sie zeigt dazu häufig eine eigenartige ganz isoliert schlechte Färbung und Protoplasmastrukturveränderungen, die auf Nekrobiose schließen lassen, so daß man an abgeschilfertes Gefäßendothel (Patella) denken könnte.

Im Gegensatz zu Krizenecki möchte ich dem Auftreten der Endothelien im Blut doch eine diagnostische Bedeutung zusprechen, jedoch nur den so reichlichen und regelmäßigen Befunden bei Endocarditis lenta chronica.

Die Endothelien haben wir nun — besonders bei den Endocarditisfällen — ganz vorwiegend und am zahlreichsten im Ohrblut gefunden. Sie waren allerdings — wenn auch oft recht mühsam — auch im Venenblut (Mediana), etwas eher noch im Blut aus der Fingerbeere und selten der Zehen nachweisbar. Nie habe ich sie im strömenden arteriellen Blut[1]) (Radialis, Cubitalis) gesehen.

Durch besondere Manipulationen ließ sich die Zahl der Endothelien wenig und nicht regelmäßig beeinflussen; so z. B. durch Collargol- oder Adrenalininjektionen; dabei ist zu bedenken, daß — selbst wenn man bei letzterer mit einer Ausschwemmung aus der Milz rechnet — die Zellen in der Peripherie noch nicht nachweisbar zu sein brauchen, da sie ja unterwegs höchst wahrscheinlich in Leber und Lunge abgefangen werden. Auch längere venöse Stauung oder starkes Reiben und Drücken des Entnahmegebietes bewirkt keine sichere Zunahme, sogar einigemal im Gegensatz zu den Beobachtungen Bittorf's Abnahme der kernhaltigen Elemente.

Ein Urteil darüber, ob andere Untersucher die fraglichen Zellen auch nur oder vorwiegend im Ohrblut gefunden haben, wie es bei Schilling und Bittorf der Fall zu sein scheint, ist mangels Angabe des Entnahmegebietes nicht immer möglich.

Zugleich mit der größten Zahl Endothelien zeigte das betreffende Blut (meist Ohr) auch die jeweils höchste Leukocytenzahl.

3. Woher stammen nun die in vivo gefundenen Endothelien?

Ich glaube, daß die folgenden anatomischen Untersuchungen die Frage beantworten.

1) Technik siehe: Heß, Fr. O., Deutsches Arch. f. klin. Med. 137.

Bei entsprechenden Autopsien (path.-anat. Institut, Prof. Dr. Dietrich) schwemmte ich mir von den verschiedensten Organen Abstriche in Kochsalzlösung auf und verdünnte etwas davon wie bei Blutkörperchenzählungen mit Essigsäure, sah frische Präparate und gefärbte Ausstriche durch. Von Herzklappen, Aorta, Leber und besonders Milz konnten den unseren ähnliche Zellen gewonnen werden; sie zeigten jedoch selten den eigenartig blasigen Charakter und waren zumeist kleiner, gestreckter mit mehr spindelförmigem Kern; nur in den Leber- und Milzabstrichen waren auch größere, den in Frage stehenden völlig gleiche Gebilde mit Phagocytose und z. T. Kernteilung zu erkennen.

Dies würde damit in Einklang stehen, daß wir bei einem Patienten (Fall 1) in dem Milzpunktat Zellen nachweisen konnten, die mit den gleichzeitig im Ohrblut gefundenen Phagocyten völlig übereinstimmten.

Außerdem wurden möglichst rasch nach dem Tod bei 4 Fällen von Endocarditis lenta (Nr. 2, 5, 7, 8) kleine Stückchen vom Ohrläppchen, einer Finger- und Zehenbeere entnommen, in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt. [1])

Die mikroskopische Untersuchung der Präparate ergab zusammengefaßt folgendes: Die Schnitte von Finger, Zehe und Ohr zeigen einen deutlichen Unterschied darin, daß sich in letzteren reichlich Veränderungen am Endothel der kleinen Gefäße finden, die in den anderen Präparaten nur spärlich oder gar nicht festzustellen waren. Nur im Fall 7 waren sie am Finger etwas reichlicher, desgleichen in vivo die Endothelien.

Die nachweisbaren Endothelveränderungen bestehen in Quellung und Aufhellung des Protoplasma, Auflockerung der Zellverbände und Sprossung von verschieden großen, blasigen Endothelien in das Gefäßlumen bis zur Knöpfchenbildung, die z. T. als verruköse Gebilde sich der Wand aufsetzen und das Lumen stark verengern.

Einige Endothelien im lockeren Verband zeigten auch deutliche Einschlüsse wie in den Blutpräparaten. An anderen Stellen sieht man neben ausgesprochenen Endothelwucherungen kleine Endothel- bzw. Wandnekrosen, denen meist eine dichte homogene an Plättchenthromben erinnernde Masse aufsitzt — Veränderungen, wie sie Herzog bei Flecktyphus abgebildet und beschrieben hat. Bei einem Fall (Nr. 2) waren zahlreiche kleine Gefäßchen fast völlig von Endothelwucherungen und thrombotischen Massen ausgefüllt. Außerdem sind bald mehr bald weniger kleine Gefäße buchtig er-

1) Für die im pathol. Institut besorgte Anfertigung der Präparate bin ich Herrn Prof. Dr. Dietrich und Herrn Priv.-Doz. Dr. Siegmund zu besonderem Dank verpflichtet; Herr Prof. Dietrich hatte auch die Liebenswürdigkeit, meine Befunde zu bestätigen.

weitert und besonders scheinen Strecken vor oder in der Umgebung ausgesprochener Wandveränderungen betroffen zu sein. Hier besonders sieht man dem Endothelbelag dicht aufgelagert sehr zahlreiche oft nicht sicher zu differenzierende weiße Blutelemente.

Weiterhin wurde und zwar wieder vorwiegend am Ohr eine oft ganz bedeutende Zellwucherung in der unmittelbarsten Umgebung kleiner Gefäße beobachtet, eine Wucherung, die oft den Charakter eines das Gefäß innig umschließenden Zellringes oder walles hat. Sie findet sich jedoch nicht überall da, wo Endothelwucherung nachzuweisen ist. Vielleicht sind an einigen Stellen auch Endothelzellen an der perivaskulären Wucherung beteiligt, denn es ist oft nicht leicht, die Grenze zwischen den ins Lumen und den in die Umgebung wuchernden Zellen festzustellen, besonders da manchmal scheinbar auch andersartige als die Endothelzellen mehr vom Charakter der Adventitiazellen und der kleinen Lymphocyten sich zwischen Endothelzellen nach dem Gefäßlumen zu vorschieben. Die perivaskulären Herdchen setzen sich z. T. aus Zellen zusammen, die nicht mit Sicherheit zu differenzieren sind, aber besonders aus gewucherten adventitialen Zellen.

Welche Gründe für die auffällige Bevorzugung des Ohrläppchen maßgebend sind, kann ich nicht entscheiden; vielleicht spielen der Gefäßreichtum des Ohrläppchens und der Umstand eine Rolle, da das Gebiet nicht so sehr Bewegungen und traumatischen Einflüssen ausgesetzt ist.

Zu der Frage der Beteiligung von Gewebszellen an der Blutkörperchenbildung, besonders der Monocyten, möchte ich auf Grund der mir bisher vorliegenden Präparate noch nicht Stellung nehmen. Nach Untersuchungen anderer Autoren (Schilling, cf. Lit.) sowie eigenen klinisch-hämatologischen Beobachtungen scheint es wahrscheinlich, daß die sog. Monocyten ein eigenes System analog den myeloischen und lymphatischen Elementen darstellen. Es deutet manches darauf hin, daß die Monocyten dem gesamten Gefäßendothel (cf. Mallory, endotheliale Leukocyten) entstammen und dies vielleicht vorwiegend bei bestimmten Infektionskrankheiten, gewöhnlich aber dem sog. reticulo-endothelialen Apparat von Milz, Lymphdrüsen, Leber und Knochenmark. Gerade bei der chron. Endoc. l. wurden häufig Zellen gesehen, die zwischen Endothelien und Monocyten stehen (u. a. auch bei Schilling und Bittorf). Derartige „Übergangszellen" lassen sich besonders zahlreich in einer bestimmten Phase nach Adrenalininjektion [1]) be

1) Darüber an anderer Stelle ausführlich.

obachten — manchmal auch bei Fällen, bei denen sie vorher nicht im Blut nachweisbar waren.

Es scheint die Frage berechtigt, ob wir es hier nicht analog unreifen myeloischen oder lymphatischen Zellen mit solchen des endothelialen Systems zu tun haben.

Ehe diese Zusammenhänge völlig klar liegen, müssen wir uns auch mit der nichtssagenden Bezeichnung „Monocyten" abfinden; es wäre sehr zu wünschen, wenn von berufener Seite dieser Name durch einen besseren — die Herkunft bezeichnenden — ersetzt würde.

Für die Beurteilung meiner Befunde sei noch besonders hervorgehoben, daß ich mir wohl bewußt bin, daß die eine oder andere Veränderung auch als Folge der Einstiche zur Blutentnahme gedeutet werden könnte.

Trotzdem lassen die pathologisch-anatomischen Untersuchungen wohl folgende Schlüsse zu:

1. die auch von anderer Seite (bes. Bittorf) geäußerte Vermutung, es fänden sich bei der Endocarditis lenta auch periphere Gefäßveränderungen, ist richtig.

2. die intra vitam im menschlichen Blut nachgewiesenen großen phagocytierenden Zellen stammen vorwiegend vom Ort der Entnahme (hier Ohr). Eine Verschleppung von Endothelien aus inneren Organen in die Peripherie wird nie ganz von der Hand zu weisen sein, jedoch dürfte sie nach den bekannten Untersuchungen von Marchand und Aschoff-Kiyono praktisch von untergeordneter Bedeutung sein, da die großen Zellen ja unterwegs abgefangen werden. Dafür sprechen auch meine negativen Befunde am arteriellen Blut.

Es wird vielmehr so sein, daß man im wesentlichen nur an Stellen mit entsprechenden Gefäßveränderungen Endothelien, die durch die Reinigung und den Einstich zur Blutentnahme oder durch Stauung losgelöst sind, wird auffinden können.

Das gleiche dürfte für die nur zusammen mit reichlich Endothelien gefundenen hohen Leukocytenzahlen gelten; die Erklärungen von Schilling und Bittorf treffen für meine Beobachtungen nicht zu.

Nach einigen Stellen der Präparate (vgl. auch Ogata) scheint mir die Annahme gerechtfertigt, daß es in den veränderten Gefäßbezirken zu einer Anhäufung weißer Blutelemente — vielleicht vermehrter Randschichtenbildung — kommt; vielleicht spielen auch die

perivaskulären Zellanhäufungen in dem einen oder anderen Fall eine gewisse Rolle.

Jedenfalls werden auch die bei Endocarditis lenta so seltenen Hyperleukocytosen (Lenhartz, Steinert) jetzt erklärlich. Man wird bei der Endocarditis lenta (und vielleicht auch beim Typhus abdominalis) zur exakten Feststellung der Leukocytenzahlen zweckmäßig ungestautes venöses oder arterielles Blut verwenden, während man die Endothelien am besten im Ohr- (oder Finger-)Blut sucht.

Unsere anatomischen Befunde machen es wahrscheinlich, daß man auch sonst am Gefäßsystem gleiche oder ähnliche Endothelveränderungen wird nachweisen können.[1]) Wir kennen ja solche in Leber und Milz bei der Endocarditis lenta und bei anderen Erkrankungen (Borst, Marchand-Ledingham, Aschoff-Kiyono, Herzog, Schilling); sie sind aber auch schon an anderen Gefäßbezirken beobachtet (Borst, Herzog). Besonders sei hier auch der Befunde bei Typhus abdominalis (Mallory, Gräff) und Flecktyphus (Aschoff) gedacht; vielleicht gehören hierher auch jene von Endothelien hergeleiteten Riesenzellen von Brosch.

Trifft die Vermutung einer allgemeinen Gefäßveränderung bei der Endocarditis lenta zu, so wäre damit eine interessante biologische Tatsache gegeben: es wird — hier wohl durch die Streptokokken resp. deren Toxine — eine Reaktion des gesamten endothelialen Systems hervorgerufen, die in mehr oder weniger hochgradiger Zellwucherung (mit Phagocytose) besteht.

Es ist danach auch die Frage berechtigt, ob nicht solche Gefäßveränderungen — ganz abgesehen von ihrer allgemeinen Bedeutung für die Erklärung krankhaft veränderter Gefäß- und Kapillarfunktion — außer zu Blutungen auch direkt oder indirekt zu der gerade bei Endocarditis lenta so häufigen Embolie und Thrombose Veranlassung sein können. Von besonderem Interesse wäre es, ob sich etwa bei der Löhlein'schen embolischen Herdnephritis an Stellen, an denen Embolien zu beobachten sind, auch derartige Gefäßwandveränderungen nachweisen lassen.

Weitere anatomische Untersuchungen auf diesem Gebiet werden

1) Anm. bei d. Korrektur: cf. Jungmann, Deutsche med. Wochenschr. 1921, Nr. 18, sowie die dort citierten Arbeiten von Lubarsch und Krückmann.

sich auf alle die Erkrankungen zu erstrecken haben, bei denen in vivo Endothelien nachgewiesen sind. Denn es wäre von großer diagnostischer und prognostischer Bedeutung, wenn derartige Endothelbefunde einen sicheren Rückschluß auf allgemeine Gefäßwandschädigungen gestatteten.

Köln, Mai 1921.

Literatur.

1. Aschoff, Med. Klinik 1915, 798. — Aschoff-Kiyono, Fol. haem. A. 15. Verh. d. path. Ges. 1913. — Bittorf, Deutsches Arch. f. klin. Med. 133. 64; Kongreß f. innere Med. 1920. — Borst, Lubarsch-Ostertag 1897, 4, 461. — Brosch, Virch. Arch. 144, 289. — Connal, Journ. of bact. and path. 16, 58. Eason, Edinburgh. Medic. Journ. 19, 43. — Gräff, Deutsches Arch. f klin. Med. 125, 126. — Herzog, Zentralbl. f. allg. Pathol. u. path. Anat. 29, 97. — Heß, Fr. O., Deutsches Arch. f. klin. Med. 137, 200 u. Münchener med. Wochenschr. 1921, S. 1036. — Kaznelson, Deutsches Arch. f. klin. Med. 128, 131. — Kiyono, Fol. haem. A. 18. — Kraus, Berliner klin. Wochenschr. 1913, 1421. — Krizenecki, Fol. haem. A. 21, 5. — Lenhartz, Nothnagel III, 2 (1904). — Löhlein, Medizin. Klinik 1910, Nr. 10. — Mallory, Cit. nach Gräff. — Marchand, Verhandl. der Deutschen pathol. Gesellsch. 1; 4; 5; 16. — Marchand-Ledingham, Zeitschr. f. Hyg. u. Infekt. 47, 1. — Naegeli, Blutkrankheiten 1920. — Netoušeck, Fol. haem. A. 17, 407. — van Nuys, Boston medic. and surgical Journ. 156, 390. — Ogata, Ziegler's Beitr. 55. — Patella, Cit. nach Schilling. — Rowley, Journ. of experim. medic. 10, 78. — Schilling, Zeitschr. f. klin. Med. 88, 377. — Schmidt, M. B. Ziegler's Beitr. 11. — Steinert, Münchener med. Wochenschr. 1910, 1927. — Weill, Fol. haem. A. 26, 27.

Aus der II. medizin. Klinik der Universität München
(Vorstand: Prof. Friedrich Müller).

Der Harnsäuregehalt des Blutes bei Erkrankungen der Niere im Vergleich zum Reststickstoff und Kreatinin.

Von

Erich Krauß.

Nachdem Haas in der Höhe des Blutindikans einen besonders feinen Gradmesser der Niereninsufficienz gefunden zu haben glaubte, hatte sich das Interesse der letzten Jahre vor allem dem Indikan und Kreatinin zugewandt (Rosenberg, Feigl, Stepp, Becher). Rosenberg konnte jedoch zeigen, daß der Harnstoffgehalt des Blutes bei beginnender Niereninsufficienz in der Regel früher in die Höhe geht als das Indikan und das Kreatinin. Die Arbeiten hatten aber auch ein positives Resultat, indem sie dartun, daß ein erhöhter Indikan- oder Kreatiningehalt des Blutes troz normalen Harnstoffgehalts bei chronischem Verlauf des Nierenleidens ein prognostisch ungünstiges Zeichen bedeutet und ein baldiges Wiederanschnellen der Stickstoffschlacken im Blut ankündigt.

Gestützt auf zahlreiche Blutuntersuchungen an Nierenkranken gilt an unserer Klinik schon seit Jahren (siehe auch von Monakow, Thannhauser) die Beobachtung als gesichert, daß nicht die Harnstoff-, sondern die Harnsäureausscheidung diejenige Partialfunktion der Niere ist, die am ehesten leidet. Die gleiche Wahrnehmung haben auch Myers, Fine und Lough gemacht. Die Tatsache, daß bei schweren Nephritiden eine Ü-Vermehrung im Blut vorkommt, war bereits Garrod bekannt und wurde von v. Jaksch, Strauß, Kocher, Brugsch und Schittenhelm, Folin, Myers und ihren Mitarbeitern bestätigt.

Die vorliegenden Untersuchungen[1]) beziehen sich auf den Harnsäuregehalt, den Kreatiningehalt und den Rest-N des Blutserums bei den verschiedenen Formen der Nierenerkrankungen unserer Klinik während der letzten $2^1/_2$ Jahre und sollen die besondere Emflndlichkeit der Harnsäureausscheidung dartun. In den Tabellen ist immer nur ein Teil des zur Verfügung stehenden Materials aufgenommen, das zu den

1) Herrn Dr. Schwenkert und Frl. Dr. Weinschenk spreche ich hier meinen Dank für ihre Unterstützung bei den Bestimmungen aus.

ausgeführten Festlegungen diente. Die Blutentnahmen erfolgten fast durchweg bei purinfreier Kost. Der Rest-N wurde durch Kjeldahlisieren bestimmt, Harnsäure und Kreatinin nach den an unserer Klinik üblichen Modifikationen der kolorimetrischen Methoden von Folin und Denis, der Harnstoff mit Urease, das Kochsalz nach Volhard. Mit wenigen Ausnahmen wurde neben dem Rest-N der Harnstoff nicht bestimmt. Bekanntermaßen hat der Harnstoff bei Rest-N-Werten zwischen 25—60 mg% immer ungefähr denselben prozentualen Anteil am Rest-N. Ein Rest-N-Wert von 40 mg% im Blutserum begreift deshalb auch den normalen oberen Harnstoffwert in sich.

Bei purinfreier Kost habe ich im Blutserum 3,0—3,3 mg% Ū als oberen Normalwert gefunden. Die Beobachtung von Feigl und Gudzent, daß die alten Leute im Durchschnitt einen höheren Ū-Gehalt des Blutes aufweisen als junge, wird durch meine Zahlen von gesunden Menschen nicht bestätigt, sobald ich die Nierensklerosen ausschalte, deren Verhalten weiter unten besprochen werden soll. Die beiden Autoren haben allerdings ihre Bestimmungen bei gemischter Kost gemacht, worauf die divergierenden Resultate leicht zurückgeführt werden können. Die Abhängigkeit des Ū-Gehaltes im Blut von der Nahrungszufuhr hat bereits Weintraud als bedeutungsvoll erkannt.

Die Vermehrung der Harnsäure im Blut von Gichtikern ist seit Garrod's klassischer Beschreibung der Gicht ein bekanntes pathognomonisches Zeichen dieser Krankheit (von Jaksch, Klemperer u. a.). Die Behauptung von Folin und Denis jedoch, daß jede Ū-Vermehrung bei normalem Rest-N des Blutes eine der vielgestaltigen Formen der gichtischen Diathese aufdecke, entspricht keineswegs den Tatsachen. Außer den Nierenerkrankungen gibt es noch eine ganze Reihe von Krankheitszuständen, die mit einer vermehrten Blutharnsäure bei normalem Rest-N einhergehen. In erster Linie ist hier die Leukämie und Pseudoleukämie zu nennen (Magnus-Levy, Kocher Brugsch und Schittenhelm). Bei einer akuten Leukämie wurde an unserer Klinik der enorme Wert von 34 mg% Ū im Blutserum beobachtet. Unter den Infektionskrankheiten ist die vermehrte Blutharnsäure für die Pneumonie von v. Jaksch, Kocher nachgewiesen, für das Erysipel von Kocher. Das gleiche gilt auch für die Polycythämie und die Sepsis. Mit dem Kreatinin (Rosenberg) hat die Harnsäure das Gemeinsame, daß sie bei schweren Herzinsufficienzien (v. Jaksch, v. Monakow) und im Coma diabeticum meist vermehrt ist. Die Harnsäure zeigt sogar auch hier schon eine Erhöhung, wo das Kreatinin und der Rest-N noch ein normales Ver-

halten aufweisen. Sie ist ferner erhöht, meist als alleinige Komponente des Rest-N bei manchen Formen des Carcinoms (Kocher). Die Kohlenoxydvergiftung (Czoniczer), aber auch andere Vergiftungen schwereren Grades weisen eine vermehrte Blutharnsäure auf. In schwereren Fällen ist ebenfalls das Kreatinin erhöht, und der Rest-N zeigt terminal eine geringe Erhöhung. Am prämortalen Rest-N-Anstieg nimmt die Harnsäure in besonderem Maße teil, während das Kreatinin lange nicht dieselbe Vermehrung aufweist.

Tabelle 1.

Nr.	Diagnose	Bemerkungen	$\bar{U}$	Kreatinin	Rest-N
1	Aorten-insufficienz.	dekompensiert.	6,16	—	27,36
2	Kombinierter Aorten u. Mitralfehler.	Asthma cardiale, Ödeme.	4,5	2,1	32,04
3	Muskuläre Herzinsufficienz.	Kompensiert.	2,25	1,0	35,10
		Dekompensiert.	3,55	1,1	28,08
4	Sepsis.		7,75	2,25	47,03
5	Pneumonie.		3,85	—	25,27
6	Pneumonie.		3,95	—	30,82
7	Diabetes mellitus.	Blutzucker 383 mg% (Bang).	3,5	1,1	39,31
		Blutzucker 700 mg%. Coma diabeticum. Exitus 1½ Std. später. Sektion: Schrumpfnieren.	6,9	1,85	83,61
8	Chron. myeloische Leukämie.		7,23	2,10	32,07
	Akute myeloische Leukämie.		34,0	—	—
9	Polycythämie.	Blutdruck RR 75. systolisch.	4,65	—	26,68
10	Polycythämie.	Blutdruck RR 180/110.	7,30	2,85	26,67
11	Carcinomatose.		5,85	—	17,55
12	Ca der pars pylorica.	RR 140/120. Wasserversuch tadellos. Purinzulage in Form von Gehirn ohne Verzögerung ausgeschieden.	5,10	1,7	21,06
13	Gasvergiftung.		6,35	—	31,59
14	Gasvergiftung.		5,2	2,8	30,89
		Ante exitum.	6,0	2,35	49,14
15	Gasvergiftung.	Urin in 12 Std. 655 ccm	6,6	1,1	50,54
		$\bar{U}$ 0,0448% = 0,2934 g, bis zum Tod 6 Std.: 170 ccm			
		$\bar{U}$ 0,0464% = 0,0789 g, in 18 Std. 0,3723 g.			
16	Lysolvergiftung		3,85	—	22,4
17	Veronalvergiftung.		3,90	1,25	30,89
18	Benigne Nierensklerose.	Kurz vor dem Tode entnommen.	4,15	1,8	42,12
			7,25	1,5	77,28

Die Ū-Vermehrung im Blut dürfte bei den angeführten Krankheitszuständen größtenteils durch einen gesteigerten Abbau von Kernsubstanzen hervorgerufen sein. Heilner und Petri haben zugleich mit dem prämortalen Rest-N-Anstieg das Auftreten von Abbaufermenten im Blut nachweisen können, die gegen das Organeiweiß des gleichen Individuums gerichtet waren. Es stellen sich offenbar schon viele Stunden vor dem Tode gewaltige Umwälzungen im Organismus ein, die davor warnen, Beobachtungen am Leichengewebe auf den lebendigen Organismus anzuwenden. Von der Leukämie wissen wir durch Magnus-Levy, daß dem erhöhten Ū-Gehalt des Blutes eine vermehrte Harnsäureausscheidung im Urin entspricht. Man darf wohl annehmen, daß die Ambard'sche Konstante mit derselben Reserve auf die Harnsäure angewandt werden kann wie auf den Harnstoff (McLean, v. Monakow) und das Kreatinin (Brogsitter). Zum Unterschied von den Nierenerkrankungen dürfte in den meisten Fällen von gesteigertem Zellzerfall die Ambardsche Konstante wenig verändert sein. Bei der Gasvergiftung (Nr. 15) geht das weniger aus der prozentualen als aus der absoluten Höhe der Ū-Ausscheidung im Urin hervor. Beim Carcinom (Nr. 12) ist eine erhöhte Blutharnsäure begleitet von einer vollkommen normalen täglichen Ū-Ausscheidung von durchschnittlich 0,34 gr (purinfreie Kost). Die Amard'sche Konstante ist infolgedessen überschritten. Eine Purinzulage wird prompt am 1. Tag ausgeschieden. Dieses abweichende Verhalten kann vielleicht durch weitere Untersuchungen noch geklärt werden.

Um eine Erhöhung der Harnsäure im Blut auf eine Funktionsstörung der Nieren zurückführen zu können, dürfen demnach außer den Symptomen des Nierenleidens keine von den eben erwähnten krankhaften Zuständen mit im Spiele sein. Dies gilt vor allem für die Untersuchungen bei den genuinen Schrumpfnieren, die sehr oft von einer schweren Herzdekompensation begleitet sind. Sehen wir also von diesen Komplikationen ab, so ist unter den akuten Nephritiden unserer Klinik während der letzten 2 Jahre kein Fall beobachtet, wo ein anderer N-Bestandteil im Blutserum erhöht gewesen wäre ohne Vermehrung der Harnsäure, dagegen eine ganze Reihe, wo nur die erhöhte Blutharnsäure auf eine beginnende Niereninsufficienz hinwies. Aus der Arbeit von Fine und Chace geht hervor, daß die Erhöhung der Blutharnsäure bei der Nephritis in der Hauptsache auf eine Retention zurückzuführen ist (s. Tab. 2).

Bei der akuten Nephritis ist es weitaus die Regel, daß nicht zuerst der Harnstoff, wie Rosenberg meint, sondern die Harn-

Tabelle 2.

Nr.	Diagnose	Bemerkungen	$\bar{U}$	Kreatinin	Rest-N
19	Akute Nephritis.		3,5	2,0	26,32
20	„	$\hat{U}$-N 12,99 = 43% des Rest-N.	4,05	1,55	30,19
21	„		4.0	2,0	28,0
22	„		4,4	1,5	42,12
23	„	Alb.: Kuppe; Hämaturie, Cylindrurie.	6,5	3,0	48,0
		Alb. Opal. Sediment o. B. Außer Wasserausscheidung keine Störung.	5,0	2,0	22,4
24	„	Alb. 1/2 0/00 Esbach, Hämaturie, Cylindrurie.	10,2	4,55	72,3
		Alb., vereinzelte Erythrocyten und hyaline Zylinder.	5,0	2,4	41,41
25	„		5,0	2,5	42,8
26	„	$\hat{U}$-N 14,04 = 53% des Rest-N.	3,5	2,2	26,5
27	„	$\hat{U}$-N 38,61 = 58% des Rest-N.	6,4	3,0	66,5

säure zuerst ansteigt, und beim Ausgang in Heilung ist es meist wieder die Harnsäure, die noch am längsten eine Erhöhung im Blut aufweist.

Da die Harnsäure im Blut bei den abheilenden akuten Nephritiden oft am längsten erhöht bleibt, entspricht es ganz unseren Erwartungen, wenn wir die Harnsäure bei chronischen Nephritiden oft als alleinig erhöhten N-Bestandteil antreffen (s. Tab. 3).

Fall Nr. 31 ist einer jener typischen Fälle, die auf eine diätetische Behandlung hin eine allgemeine Besserung erfahren. Im Wasserversuch zeigt nur mehr die Wasserausscheidung eine merkliche Störung, während die Verdünnungs- und Konzentrationsfähigkeit noch leidlich erhalten ist. Unter den N-Komponenten des Blutes ist es zum Schluß nur die Harnsäure, die auf eine noch weiter bestehende Funktionsschädigung der Niere hinweist.

Das Gleiche gilt auch für die sekundären Schrumpfnieren, solange sie durch ihre Polyurie kompensiert sind (s. Tab. 4).

Unter den Schrumpfnieren gibt es Formen ohne hochgradige Funktionsstörung, die andauernd leichte Kopfschmerzen, leichtes Schwindelgefühl mit Brechreiz haben und bei jeder Steigerung dieser cerebralen Störungen eine leichte Erhöhung der Blutharnsäure und weniger ausgesprochen auch des Blutkreatinins zeigen, während der Rest-N keine Änderung erfährt und der Wasserversuch keine Verschlechterung gegen früher aufweist. (Fall Nr. 34

Tabelle 3.

Nr.	Diagnose	Bemerkungen	$\bar{U}$	Kreatinin	Rest-N
28	Chron. Nephritis.	Wasserausscheidung überschießend. Verdünnung u. Konzentration gut.	5,25	2,05	36,1
29	„	Wasserversuch tadellos.	5,05	1,25	39,66
30	„	Retinitis albuminurica	6,0	5,5	42,12
		Wasserversuch schlecht.	6,0	3,6	56,16
			6,0	4,5	67,0
31	„	Alb. 1/2 Säule, Hämaturie, Cylindrurie, Wasserversuch sehr schlecht Blutdruck 175,90.	6,85	8,2	108,81
		Blutdruck 150 95.	9,90	9,1	115,83
		Blutdruck 145,90.	6,15	—	99,68
		Blutdruck 140/85, Alb. 1/5 Säule, Hämaturie, Zylinder wenig. Verdünnung gut, Wasserausscheidung und Konzentration schlecht.	4,0	2,0	44,93
		8 Monate später: Alb. Kuppe, wenig Erythroc., Konzentration u. Verdünnung gut, Wasserausscheidung noch mäßig.	4,5	2,0	42,12

und 35). Der $\bar{U}$-Anstieg im Blut zeigt in diesen Fällen eine partielle Verschlechterung der Nierenfunktion an und erweist sich auch hier als ein äußerst feiner Indikator. Man wird jedoch kaum in der Harnsäure selbst den toxischen Stoff vermuten dürfen, der durch seine vermehrte Anhäufung im Blut die cerebralen Störungen hervorruft.

Für die Prognose des chronischen Nierenleidens leistet die $\bar{U}$-Untersuchung des Blutes dasselbe wie das Kreatinin und das Indikan. Im Gegenteil, sie weist noch Störungen nach, wo das Kreatinin versagt. Wenn man die Reihenuntersuchungen daraufhin ansieht, so scheint die Blutharnsäure viel enger dem Schwanken des Rest-N zu folgen als das Kreatinin. Dies ist jedoch nicht durchweg der Fall, was ebenfalls von den Amerikanern beobachtet wurde. Die Höhe der Harnsäure sagt nichts Sicheres über die Höhe des Rest-N aus. Bei Nierenkranken können $\bar{U}$-Werte bis zu 6 mg% mit normalem Rest-N einhergehen, in anderen Fällen aber auch mit einer Erhöhung des Rest-N aufs Doppelte und Dreifache des Normalen. Wenn die Urämie klinisch deutlich ausgesprochene Symptome bietet, das Serum-NaCl schon absinkt, steigt der Rest-N immer noch weiter an. Die Harnsäure bleibt meist auf derselben Höhe stehen oder kann sogar etwas absinken. Der Fall Nr. 35

Tabelle 4.

Nr.	Diagnose	Bemerkungen	Datum	Ū	Kreatinin	Rest-N	N
32	Sekundäre Schrumpfniere.	Besserung.	27. X. 20.	6,0	2,0	40,72	5
			10. XI. 20.	4,55	1,25	35,1	5
33	„		29. VII. 19.	6,25	2,2	84,24	
		„	14. IX. 19.	4,7	—	21,0	5
34	Retinitis albu minurica.	Kopfschmerzen, Brechreiz.	9. I. 21.	4,05	2,0	33,69	5
		Besserung d. Beschwerden.	5. II. 21.	3,20	—	35,686	5
	Sekundäre Schrumpfniere.	Beschwerden stärker, eingenommener Kopf, Schwindelgefühl.	Einige Monate später	5,10	2,5	35,1	6
		Besserung abermals.	7 Tage später	3,0	2,0	32,29	5
35	„	Wasserversuch ohne deutliche Störung. Blutdruck schwankend zwischen 170/110 und 270/130. Kopfschmerzen.	11. V. 20.	4,45	—	19,66	5
		Kopfschmerzen leichter.	23. VI. 20.	3,65	—	28,08	5
		Apoplektischer Insult.	7. III. 21.	3,5	3,0	28,78	5
		Soporös, Erbrechen.	26. IV. 21.	8,5	—	71,64	
		Hat sich wieder erholt.	30. VI. 21.	5,45	2,55	32,0	5
		Frei von Beschwerden.	25. VII. 21.	2,6	2,0	32,0	6
		Kopfschmerzen, Schwindel.		4,5	2,5	30,8	6
36	„	Ū-N 56,16 = 78 % des Rest-N.	1. X. 20.	7,1	5,5	72,02	
		Remission	8. X. 20.	5,2	2,65	56,82	5
			15. X. 20.	7,2	5,0	116,53	5
			1. XI. 20.	8,5	6,9	110,92	5
			18. XI. 20.	10,1	9,55	148,23	5
		Urämie, Exitus. Ū-N 180=89 % des Rest-N.	22. XII. 20.	14,7	12,1	202,18	4
37	„	Alb. 5/6 Säule, Zylindrurie, keine Erythrocyten. Blutdruck 130/70. Allgemeiner Hydrops. NaCl wird retiniert, Ū-Zulage gut eliminiert.	19. XI. 15.	—	—	35,0	
		Urämie, Cor normal, Blutdruck 105/57. Dauerndes Erbrechen. Alb. 1/3 Säule. wenig Zylinder. Soporös.	16. IV. 21.	11,8	20,0	292,03	5
		Ante exitum.	18. IV. 21.	11,25	30,0	342,58	4
38	„		22. VI. 19.	5,0	—	50,89	6
			12. V. 21.	6,5	9,5	133,0	6
		Benommenheit, Erbrechen.	18. V. 21.	6,5	9,0	147,42	6
		Krampfanfälle.	20. V. 21.	9,2	13,7	—	6
		Ante exitum.	21. V. 21.	15,0	15,3	204,98	5
39	Sekundäre Schrumpfniere.	Blutdruck 155/95.	23. VIII. 20.	4,23	1,9	43,88	6
		Blutdruck 135/100.	12. IX. 20.	4,40	2,65	43,75	5
		Blutdruck 250/130.	22. IX. 21.	9,6	9,5	182,0	5
		Urämie von asthenischem Typ.	24. IX. 21.	15,0	20,0	224,0	5
		Blutdruck 160/70.	26. IX. 21.	18,6	28,0	273,0	4
		Ante exitum.	27. IX. 21.	16,4	22,0	295,0	4

Fortsetzung von Tabelle 4.

Diagnose	Bemerkungen	Datum	Ū	Kreatinin	Rest-N	NaCl
Gicht-	1903 typischer Gichtanfall.	11. IV. 19.	7,35	—	23,16	610
schrumpfniere.	Herzinsufficienz. Exitus.	24. IX. 20.	6,4	2,5	63,18	640
Bleigicht-	Mit 26 Jahren 1. Bleikolik.	24. XI. 19.	7,05	—	214,81	630
schrumpfniere.		12. VII. 20.	9,4	—	108,10	675
		23. VII. 20.	9,96	7,65	163,21	635
	Urämie, Exitus.	28. VII. 20.	14,0	10,0	238,68	680
„	1914 Bleikolik,	11. XII. 19.	7,45	—	39,31	635
	Urämie, Exitus.	12. I. 21.	6,7	2,35	44,92	560
„	1. Bleikolik mit 15 Jahren, Urämie.	17. IX. 20	19,5	19,5	280,1	430
	Ante exitum.	19. IX. 20.	19,5	21,5	321,52	380
„	Chemigraph. 1905 Gichtanfall.	11. III. 20.	7,7	—	71,95	625
	Urämie. Exitus.	30. III. 20.	7,84	10,0	183,92	560
ubchronische	1884 Bleikolik, allgemeiner	23. II. 20.	4,25	—	37,21	615
Glomerulo-	Hydrops, Hydrämie.					
phritis. Blei.	Kachexie, Exitus.	29. II. 20.	10,0	3,55	95,47	580
Sublimat-	Am 5. V. 20. abends Sub-	9. V. 20.	9,54	10,0	98,3	490
niere.	limat eingenommen. Anurie, Oligurie.					
	Erbrechen, profuse blutige	11. V. 20.	9,96	13,6	146,06	—
	Diarrhöe, Blutdruck 123/65.					
		12. V. 20.	11,04	16,7	160,06	440
	Blutdruck 153/75.	15. V. 20.	11,62	15,3	238,68	—
	17. V. 20. Exitus.					

eigt, daß auch ein Blutharnsäurewert von über 8 mg% nicht das ichere Eintreten einer tödlichen Urämie voraussagt. In unseren ällen war erst ein Ū-Wert von über 10 mg% ein prognostisch ngünstiges Zeichen.

Der höchste von mir beobachtete Ū-Wert bei Nierenkranken ar 19,5 mg% (mit 30 mg% Kreatinin und 321,52 mg% Rest-N) nd gehörte einem Fall von Bleigichtschrumpfniere zu. Es ist be-erkenswert, daß Gicht- und Bleigichtschrumpfnieren trotz gleichen est-N-Gehaltes meist mit einem höheren Blutharnsäurewert aus-ezeichnet sind im Vergleich zu den rein entzündlichen Schrumpf-eren. Bei den Gichtschrumpfnieren folgt die von Anfang an stark höhte Harnsäure dem Anwachsen des Rest-N äußerst träge.

Die Nephrosen haben einen normalen Gehalt des Blutes an arnsäure, Kreatinin und Rest-N, solange das Konzentrationsver-ögen erhalten ist. Sobald dieses aber auch eine merkliche Störung leidet, tritt bei normalem Rest-N eine Steigerung zuerst der Harn-ure und dann auch weniger hervorstechend des Kreatinins ein. ier dürfte der Ū-Untersuchung des Blutes eine besondere pro-ostische Bedeutung zukommen (S. Tab. 5).

Tabelle 5.

Nr.	Diagnose	Bemerkungen	Ū	Kreatinin	Rest-N
47	Nephrose.	Wasserausscheidung schlecht; Verdünnung, Konzentration gut. NaCl- u. Ū-Zulagen etwas verzögert ausgeschieden.	2,45	—	24,57
48	Amyloidniere.	Wasserausscheidung schlecht. Verdünnung, Konzentration gut.	3,25	1,0	35,1
49	Nephrotische Schrumpfniere [1]).	Wasserausscheidung schlecht, Isosthenurie, Polyurie.	4,25	—	37,9
50	Amyloidniere.	Nierenfunktion erheblich gestört.	7,3	2,5	38,61
51	Amyloidniere.	Nierenfunktion erheblich gestört.	5,9	2,55	33,69

Die arteriolosklerotischen Nierenkrankheiten mit gutartiger Tendenz, die man vielfach nach Volhard auch als benigne Nierensklerosen bezeichnet, zeigen hinsichtlich der Blutharnsäure in unseren Fällen ein ganz regelloses Verhalten. Es fand sich ein ganz normaler Ū-Wert in Fällen, die gekennzeichnet waren durch eine Störung der Wasserausscheidung, die ferner eine Harnstoff- oder Kreatininzulage leicht verzögert herausbrachten. In anderen Fällen gleichen Charakters war die Harnsäure wiederum einwandfrei erhöht, ohne daß eine Herzdekompensation dafür anzuschuldigen wäre. Daß die Blutharnsäure sehr oft einen normalen Wert hat bei den Formen, die keine Störung der Nierenfunktion aufweisen, entspricht eigentlich unseren Erwartungen. Es ist keine von den gutartigen Formen der genuinen Schrumpfniere an Urämie gestorben, sondern an Apoplexien, Herzinsufficienz oder interkurrenten Krankheiten. Die Harnsäureerhöhung des Blutes bei einer genuinen Schrumpfniere sagt deshalb nichts aus über den weiteren Verlauf. Wie z. B. Fall Nr. 59, kann sie später einmal eine Neigung zur N-Retention an den Tag legen oder aber wie Fall Nr. 57 bis ans Ende den gutartigen Charakter bewahren. Hier leistet die Ū-Bestimmung im Blut in diagnostischer Hinsicht und prognostisch eher weniger als die Kreatininbestimmung, insofern als die später sich zweifellos als maligne erweisenden genuinen Schrumpfnieren unseres Materials auch im kompensierten Stadium bereits eine Vermehrung des Kreatinins neben der Harnsäureerhöhung aufweisen. Den sog.

1) Veröffentlicht Deutsch. Archiv 1920, Bd. 133, S. 183.

benignen Formen kommt diese Kreatininerhöhung nicht zu. Im dekompensierten Stadium bieten die zur Urämie neigenden Formen der genuinen Schrumpfniere keine anderen Gesichtspunkte als die sekundären Schrumpfnieren (s. Tab. 6).

Tabelle 6.

Alter, Jahre	Diagnose	Bemerkungen	Datum	Ü	Kreatinin	Rest-N
52	Gutartige arteriolosklerotische Schrumpfniere.	Apoplexie 1918, Kopfschmerzen, Schwindel. Wasserversuch gut. Alb. —, geringe Cylindrurie.	17. IX. 19.	3,0	—	21,0
74	„	Kopfschmerzen, Wasserversuch schlecht.	3. VII. 21.	3,25	2,0	27,0
54	„	Wasserausscheidungskurve plateauartig hingezogen, Polyurie, Nykturie. NaCl-, Ü-Zulage etwas verzögert, Kreatininzulage glatt ausgeschieden.	9. VIII. 21.	2,3	1,25	17,55 Ü-N
62	„	1919 Retinitis circinata. Wasserausscheidung überschießend, Verdünnung, Konzentration leidlich.	27. X. 20.	4,6	1,7	37,91
75	„	Angina pectoris. Wasserversuch schlecht, Nykturie.	30. VII. 21.	3,55	1,75	31,59
63	„	Emphysem, Vitium cordis kompens. Wasserversuch schlecht. † 1. XII. 19 an Herzinsufficienz.	26. III. 19.	4,8	—	26,67
72	„	1916 Apoplexie. Kopfschmerzen. † 29. IX. 19 an Herzinsufficienz.	1. VII. 19.	4,65	—	43,87
56	„ Übergang zur malignen Form.	Stenocardie. Wasserversuch schlecht.	11. VI. 19.	3,85	—	38,61
			29. VI. 19.	6,10	—	57,91
			11. XII. 20.	4,9	2,4	45,63
		2. IV. 21 † Herzinsufficienz.	15. I. 21.	4,0	2,5	41,42
40	Genuine Schrumpfniere, maligne Form.		7. I. 21.	4,25	8,0	87,05
			24. I. 21.	3,55	3,0	42,12
		† 20. IV. 20 Bronchopneumonie.	5. II. 21.	4,8	4,5	44,93
53	„	Betinitis circinata. Wasserversuch sehr schlecht.	24. X. 19.	7,5	3,4	78,62
		Vitium cordis kompensiert.	14. I. 20.	5,45	—	40,71
			20. IV. 20.	6,65	4,2	54,7
			10. VI. 20.	9,15	—	82,8
			15. VI. 20.	11,13	—	103,4
			30. VI. 20.	7,12	4,25	84,2
		Ante exitum. Bronchopneum.	4. VII. 20.	12,2	5,6	123,5
37	„	Hemiplegie.	24. IV. 20.	5,55	—	44,7
		Ante exitum. Venenthrombose, † Herzinsufficienz.	3. V. 20.	12,4	—	182,5

Tabelle 7.

Fall	Symptome	RR	Ū	Kreatinin	Rest-N	Hgb.	Erythro-cyten	Wasser-versuch	Kreatinin-versuch	NaCl-versuch	
1. Lau., 24 Jahre	Leichte Erregbarkeit. Viriler Typ. Herz: Orthodiagramm normal. WaR. —.	165/120	4,26	2,2	31,59	75	4,82	normal	normal	normal	5. VIII. 20.
2. Ha., 15 Jahre	Enuresis nocturna bis 10 Jahren. Herz: normal, Blutdruck schwankend. WaR. —.	175/125 195/120	3,85	—	31,73	90	5,80	normal	—	—	10. III. 20.
3. We., 57 Jahre	1919 Apoplexie, Angina pectoris, Cor: ML 13 cm. WaR. —.	240 125	4,25 5,30	— 2,2	39,61 39,81	79	4,14	normal normal	— normal	normal —	25. II. 19. 9. II. 21.
4. Ma, 67 Jahre	Emphysem, Radialarterie rigide. Cor: ML 12,5 cm, Retinitis circinola. WaR. —	160/85	4,65	—	30,89	75	6,20	normal	—	—	27. IV. 20.
5. Wi.	Klimakterische Ausfallserscheinungen. Cor: Aorten configuriert. WaR. —.	225/115	5,0	—	26,67			normal	—	—	7. XI. 19.

Die Fälle reiner Hypertonie (s. Tab. 7), bei denen auch bei längerer Beobachtung nie Anhaltspunkte für eine Nierenstörung aufzufinden sind und auch post mortem sich mikroskopisch keine Nierenveränderungen nachweisen lassen, schließen sich in dem Verhalten ihrer Blutharnsäure den sog. benignen Nierensklerosen an. Bereits Kocher hatte bei 2 derartigen Fällen einen vermehrten Ū-Gehalt des Blutes festgestellt, und wenn man die von v. Monakow mitgeteilten Fälle daraufhin ansieht, so fällt dem Betrachter sofort auf, daß neben wenigen Ausnahmen die Harnsäure eine Erhöhung aufweist.[1]) Nimmt man die Familienanamnese dieser Hypertoniker sorgfältig auf, so läßt sich meist bei näheren oder entfernteren Verwandten eine der vielgestaltigen Formen des „arthritisme" nachweisen. Es kann deshalb die Vermutung nicht allzusehr befremden, daß der meist erhöhte Ū-Wert bei diesen Hypertonikern ebenfalls auf die Zugehörigkeit dieser Fälle zu dem Komplex des „arthritisme" hinweist, über dessen letzte gemeinsame Ursache wir noch im Dunkeln sind. Wer der Anschauung ist, daß die Hypertonie in jedem Fall nephrogenen Ursprungs ist, wird in der Blutharnsäureerhöhung dieser Hypertoniker einen Beweis seiner Ansicht sehen.

Zusammenfassung.

Die Anschauung von Folin und Denis, daß ein erhöhter Ū-Gehalt des Blutes bei normalem Rest-N auf eine gichtische Diathese hinweist, entspricht nicht den Tatsachen. Bei normalem Rest-N kann die Harnsäure erhöht sein bei der Leukämie (34 mg%), Polycythämie, bei schwereren Vergiftungen, Herzdekompensationen, bei manchen Formen von Carcinom. Am prämortalen Rest-N-Anstieg nimmt sie neben dem Harnstoff einen hervorragenden Anteil. Bei diesen Formen der Ū-Anhäufung im Blut spielt der Zellzerfall neben einer leichten Nierenschädigung eine wesentliche Rolle.

Die akuten Nephritiden, bei denen die Retention infolge der Nierenschädigung im Vordergrund steht, zeigen vor dem Anstieg des Harnstoffs eine Vermehrung der Blutharnsäure. Bei der Heilung bleibt die Harnsäure oft am längsten erhöht, und bei den chronischen Formen ist ihre Vermehrung oft der einzige abnorme Befund im Blut, der auf eine noch bestehende Nierenschädigung hinweist. Die Harnsäureuntersuchung leistet also auch hier mehr als das

1) Herr Prof. Müller verfügt in seiner Privatpraxis über eine ganze Reihe von derartigen Fällen, bei denen sich teils eine Erhöhung, teils ein normaler Wert der Blutharnsäure fand.

Kreatinin und das Indikan. Werte über 10 mg% geben eine ungünstige Prognose. Bei höheren Graden der N-Retention hält der Harnsäuregehalt nicht durchweg gleichen Schritt mit dem Rest-N oder dem Kreatinin.

Bei den Nephrosen ist der Ū-Gehalt des Blutes normal und steigt nach Schädigung der Konzentrationsfähigkeit als erster Bestandteil des Rest-N.

Die gutartigen genuinen Schrumpfnieren sind begleitet von einer Ū-Vermehrung des Blutes neben Störungen der Wasserausscheidung, der Konzentrations- und Verdünnungsfähigkeit und auch seltener ohne sie. Sie ist jedoch bei diesen Fällen keineswegs die Regel. Ihre Vermehrung gibt kein prognostisches Zeichen, etwa in dem Sinne, daß die Fälle mit U-Vermehrung späterhin zur malignen Form übergingen. Die zur Urämie neigenden Formen der genuinen Schrumpfniere schließen sich in ihrem Verhalten den entzündlichen Schrumpfnieren an.

Reine Hypertonien, welche keine Zeichen einer Nierenaffektion bieten, gehen sehr oft mit einer Vermehrung der Blutharnsäure einher.

Die bequem auszuführende Ū-Bestimmung im Blut kann demnach bei der Beurteilung von Nierenerkrankungen die Bestimmung der übrigen N-Komponenten meistens erübrigen, weil bei Nierenerkrankungen einem normalen Ū-Wert in der Regel ein normaler Rest-N entspricht.

Literatur.

1. Becher, Deutsches Arch. Bd. 129. — 2. Brogsitter, Dissert. München, Juli 1920. — 3. Brugsch u. Schittenhelm, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. 1907, Bd. 4, S. 481. — 4. Czoniczer, Münchener med Wochenschr. 1920, S. 1121. — 5. Feigl, Biochem. Zeitschr. Bd. 81, 84, 87, 94. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. 1918, Bd. 83, S. 271. — 6. Fine u. Chace, The Arch. of Intern. Med. 1915, Bd. 16, S. 481. — 7. Folin u. Denis, The Journ. of Biolog. Chem. 1913, Bd. 14, S. 29. — 8. Dies., The Arch. of Intern. Med. 1915, Bd. 16, S. 34. — 9. Garrod, The Nature and Treatment of Gout, 1859. — 10. Gudzent, Med. Klinik 1920. — 11. Haas, Münchener med. Wochenschr. 1915, Nr. 31. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 119 u. 121. — 12. Heilner u. Petri, Münch. med. Wochenschr. 1913, S. 1530. — 13. v. Jaksch, Deutsche med. Wochenschr. 1890, S. 741. — 14. Klemperer, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 655. — 15. Kocher, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1914, Bd. 105, S. 380. — 16. McLean, The Journ. of exper. Med. Bd. 22, 1915. — 17. Magnus-Levy, Virch. Arch. 1898, Bd. 152, S. 107. — 18. v. Monakow, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1917, Bd. 123, S. 276 und 1920, Bd. 133, S. 129. — 19. Myers u. Fine, The Journ. of Biolog. Chem. 1915, Bd. 20, S. 391. — 20. Myers, Fine u. Lough, Proc. Soc. Biol. New York, 1915. — 21. Myers u. Lough, The Arch. of Intern. Med. 1915. Bd. 16, S. 545. — 22. Rosenberg, Münchener med. Wochenschr. 1916, Nr. 26. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1920, Bd. 86, S. 15. — 23. Stepp, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127. — 24. Strauß, Die chron. Nierenentzündungen in ihrer Einwirkung auf die Blutflüssigkeiten. Berlin 1902. — 25. Thannhauser u. Czoniczer, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1921, Bd. 135, S. 236. — 26. Weintraud, Wiener klin. Rundschau 1896, Nr. 1 u. 2.

Aus der medizin. Klinik, dem Samariterhaus und dem pathologischen Institut in Heidelberg.

Akute Monocyten- und Stammzellenleukämien.

Von

Dr. **Ewald,**
Assistent am Samariterhaus,

Stabsarzt Dr. **Frehse,**
kommandiert zur medizinischen Klinik
und
Dr. **Hennig,**
Volontärassistent am pathologischen Institut.

Die Monocyten gelten jetzt manchen Autoren als Zellen besonderer Art mit Abstammung vom Retikuloendothel (Schilling) andere Forscher sehen sie als Elemente der myeloischen Zellreihe an (Naegeli), wieder andere glauben, daß sie Produkte sowohl des myeloischen als auch des lymphatischen Systems sein können (Pappenheim). Pappenheim meinte, daß die Monocyten in vielen Dingen den lymphatischen Zellen verwandt seien.

In den letzten Wochen sahen wir in der Klinik zwei Fälle von akuter Monocyten- bzw. Stammzellenleukämie, deren Blutbilder unsere Vorstellungen von den Monocyten nach einer gewissen Richtung hin leiteten.

Nr. 1. Der 32jährige Irrenpfleger Peter A. wurde am 18. April 1921 in die Klinik aufgenommen. Familienanamnese belanglos. Abgesehen von Kinderkrankheiten und einem Paratyphus (1918) war Patient stets gesund. Am 3. April d. J. erkrankte er plötzlich mit Fieber, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden. Nach wenigen Tagen bemerkte er eine Schwellung an den Kieferwinkeln und im Gesicht: auch das Zahnfleisch war geschwollen und blutete leicht. Dann traten Kopfschmerzen und Atemnot auf und der Harn wurde blutig. Die Temperatur betrug 38—38,5°.

Aufnahmebefund: Großer Mann in schlechtem Ernährungszustande; Haut und sichtbare Schleimhäute blaß; am linken Oberschenkel mehrere stecknadelkopf- bis linsengroße Hautblutungen. Gesicht namentlich in der Gegend des Mundes und des Unterkiefers geschwollen: unter dem Kinn einige reichlich erbsengroße Drüsen. Mundschleimhaut gerötet

und geschwollen, am Zahnfleisch und der Schleimhaut der linken Wange mehrere flächenhafte Blutungen, auf dem Zahnfleisch mißfarbene, übelriechende Beläge. Grobe Bronchitis. Am Herzen ein unreiner 1. Ton, sonst nichts. Puls 100. Leber unter dem rechten Rippenbogen eben fühlbar, Milz unter dem linken Rippenbogen als weicher Tumor zu tasten. Im Harn Eiweiß, Blut und Leukocyten. Blutdruck 120 mm Hg, W.-R. im Blut negativ. Blutplatten und Bouillonkultur steril.

Der Zustand des Patienten verschlechterte sich zusehends. Zahlreiche kleine und einzelne flächenhafte Hautblutungen traten auf. Leber und Milz vergrößerten sich. Das Fieber schwankte zwischen 38,5—40°. Am 27. April trat der Tod ein.

Nr. 2. 30jähriger Bahnarbeiter Georg K. lag im Dez. 1920 wegen Polyarthritis rheumatica in der Klinik. Erkrankte am 1. Mai plötzlich mit Anschwellung eines Knies und eines Fußes angeblich ohne Fieber. Nach 14 Tagen ließ die Schwellung nach. Patient stand auf, mußte sich aber nach 3 Tagen wegen erneuter Gelenkschwellungen wieder legen. Steigendes Fieber. Ende Mai trat „Mundfäule" und Drüsenschwellung an den Kieferwinkeln hinzu. 9. Juni aufgenommen. Grazil gebauter Mann, Ernährungszustand schlecht. Haut und sichtbare Schleimhäute blaß. Pflaumengroßes derbes Drüsenpaket am linken Kieferwinkel. An der rechten Halsseite, am rechten Ohr und auf der Stirn im Abheilen begriffene Furunkel. In beiden Nasenlöchern Blutschorfe. Gingivitis und Stomatitis mit üblem Geruch. Der Mund kann nur unvollkommen geöffnet werden. Kompression des Brustkorbes außerordentlich schmerzhaft. Grobe Bronchitis, am Herzen nichts Abnormes, Puls 100, Blutdruck 100 mm Hg. Temperatur 38,5°; Milz weich, 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens zu tasten. Im Harn Spur Eiweiß, im Sediment zahlreiche weiße, vereinzelte rote Blutzellen, Epithelien und vereinzelte granulierte Zylinder. Gelenke nicht geschwollen. Röhrenknochen druckschmerzhaft. W.-R. im Blut verdächtig. Am 13. Juni traten an Brust und Rücken zahlreiche Hautblutungen auf, der Harn wurde stark hämorrhagisch, der Patient verfiel zusehends; am 15. Juni subikterische Gesichtsfarbe, am ganzen Körper punktförmige Blutungen. Temperatur zwischen 39 und 40,5°. Patient ist dauernd leicht benommen. Am 16. Juni Tod.

Das Blutbild des ersten Kranken zeigte auf der Höhe der Erkrankung folgenden Befund: Hämoglobingehalt 27 % (Sahli), Erythrocyten 1 480 000, Färbeindex 0,9, Leukocyten 139 500, Blutplättchen 118 000, Serumeiweiß (refraktometrisch) 7,03 %. Panoptische Färbung der weißen Zellen mit May-Grünwald-Pauchrom. Neutrophile polymorphkernige Leukocyten 1,5—5 %, eosinophile 0—0,5 %, Mastzellen 0—0,3 %, Lymphocyten 6—9,5 %, Monocyten 80—87 %, Stammzellen 4,5—8 %. Das Blutbild wurde beherrscht von Zellen, die rein morphologisch betrachtet, Monocyten waren. Sie hatten große gelappte Kerne mit verwaschener, gequollener, grob netzförmiger Struktur, zum Teil mit mehreren dunkelgefärbten Chromatinschollen, die sich von den Nucleolen der Stammzellen

deutlich unterschieden. Der hellblaue (basophile) Plasmaleib war von verschiedener Breite, zum Teil mit feiner staubförmiger Azurgranulation. Diese letztere scheint uns als Unterscheidungsmerkmal praktisch nicht sehr geeignet. Naegeli sagt, daß sie konstant und in ihrer Art für die Monocyten charakteristisch sei, während Pappenheim sie für einen bloßen temporären Funktionszustand der Zellen erklärt. — Die Granulation der Promyelocyten z. B. hielt Pappenheim für eine Azurgranulation, was Naegeli, als „völlig irrig" bezeichnet. Wenn aber schon ein so erfahrener Hämatologe wie Pappenheim diese Granulation nicht richtig zu deuten vermochte, so dürfte der Versuch einer generellen Unterscheidung für die weitaus größere Anzahl aller Ärzte von vornherein aussichtslos sein. Die Zellen glichen ganz den in Pappenheims „Morphologischer Hämatologie" Bd. 2 Taf. III Bild 6 abgebildeten Zellen. Die relative Zahl der Stammzellen war niedrig, es waren aber fließende Übergänge von den Stammzellen zu den Monocyten vorhanden, so daß der Anblick des Präparates dem Unbefangenen durchaus den Eindruck erwecken mußte, daß es sich um verschiedene Entwicklungsstufen derselben Zellart handelte. Auch Naegeli sagt, daß unter leukämischen Zellen die Unterscheidung der Monocyten gegenüber Myeloblasten recht schwer sein kann, und daß Zwischenstufen zwischen beiden vorkommen. Er beobachtete auch das Übergehen einer anfänglichen Monocytenleukämie in eine Myeloblastenleukämie. Wir sind geneigt, in diesem Falle die Monocyten als Altersformen der indifferenten Stammzellen aufzufassen. Myelocyten haben wir bei diesen Kranken während des ganzen Krankheitsverlaufes — soweit er bei uns beobachtet ist — niemals gesehen.

Man konnte also sagen: Monocytenleukämie mit Stammzellen. Herr Prof. Naegeli war so freundlich, Blutpräparate von diesem Kranken durchzusehen und zu begutachten. Er deutete das Bild in Übereinstimmung mit der in der 3. Auflage seiner „Blutkrankheiten" gegebenen Darstellung (S. 177 u. f.) als Myeloblastenleukämie, in wesentlichen im Zustandsbilde der Monocytenleukämie. — V. Schilling, der auch die Güte hatte, uns sein Urteil über das Blutbild zu senden, diagnostizierte „akute myeloische Leukämie in weitgehender Entartung, so daß sie fast wie eine Myeloblastenleukämie erscheint".

Der Blutbefund des zweiten Kranken war folgender: 35 % Hämoglobin, 1 600 000 Erythrocyten, Leukocyten 99 600. Weiße Zellen: 0—3 % Polymorphkernige Neutrophile, 2—6 % Lymphocyten, 5–7 % Monocyten, 90 % Lymphoidocyten. Diese letzteren waren

Zellen von sehr verschiedener Größe mit relativ großem, meist runden, zuweilen an einer Seite abgeflachten oder leicht eingebuchteten Kern mit stark gefärbtem, gleichmäßigem, fein netzförmigen Chromatingerüst und durchweg deutlichen Nukleolen (2—5). Das Protoplasma war nie reichlich, bei verschiedenen Zellen sehr verschieden massig, bei vielen äußerst spärlich, bei manchen fehlte es ganz. Der Plasmaleib war stark basophil mit deutlicher perinuleärer heller Zone und oft mit reichlicher meist feinkörniger Azurgranulation. (Vgl. Pappenheim „Morphologische Hämatologie" Bd. 2, Taf. II, Bild 3, Nr. 4—22.) Nie sahen wir Granulationen, die denen bei myeloisch differenzierten Zellen entsprachen. Die Kerne befanden sich relativ häufig in amitotischer Teilung. Von diesen Zellen fanden sich Übergänge zu Zellen, welche die oben beschriebene Kernform und Kernart der Monocyten hatten. Das Protoplasma zeigte feine Azurbestäubung, wie es als charakteristisches Merkmal der echten Monocyten beschrieben ist (Naegeli). Die absolute Zahl dieser Zellen betrug 5—7000, war also beträchtlich erhöht. Da aber doch das histologische Bild den Grund zur Benennung abgibt, so ist man hier u. E. berechtigt, ja gezwungen, von Monocyten zu sprechen. Also auch hier eine akute Leukämie mit zahlreichen Monocyten.

Ob die Stammzellen Vorstufen der lymphatischen oder der myeloischen Reihe waren, vermochten wir nicht zu entscheiden. Prof. Krehl hat den zweiten Kranken in der Klinik als Beispiel einer akuten Stammzellenleukämie vorgestellt und sich außer Stande erklärt, hier die Zugehörigkeit zur myeloischen oder lymphatischen Form der Leukämie auch nur mit irgendwelcher Wahrscheinlichkeit festzustellen. Ja, das Fehlen jeglicher Myelocyten hat uns sogar dazu veranlaßt, eher zur Annahme einer Lymphämie zu neigen.

Prof. Naegeli und V. Schilling waren so freundlich, auch diese Präparate zu begutachten. Naegeli hat sie als Myeloblastenleukämie angesprochen, Schilling als myeloische Leukämie.

Die Oxydasereaktion versagte bei uns infolge Unbrauchbarkeit der Reagentien. V. Schilling hatte die Liebenswürdigkeit uns mitzuteilen, daß im ersten Falle fast alle Zellen deutlich positiv reagierten und daß im zweiten Falle die Zellen zum größten Teil voll oder parteriell die Oxydasereaktion gaben. In unserer Erkenntnis fördert uns das freilich auch nicht wesentlich, da die Monocyten nach Naegeli als myeloische Zellen die Indophenolblausynthese gaben, während Pappenheim und V. Schilling das bestreiten. Diese Frage bedarf also auch noch der Klärung. Offen-

bar verstehen die Autoren unter „Monocyten“ z. T. ganz verschiedene Zellen, indem die einen den Begriff enger (histogenetisch), die anderen weiter (morphologisch) fassen.

Selbst die Autopsie und die Beurteilung der Präparate durch Herrn Prof. Ernst hat einen klaren Aufschluß über die Herkunft der Zellen nicht ergeben. Im Hinblick auf die Arbeiten von Aschoff und Kiyono über Intravitalfärbung mit Karmin sowie die Arbeiten von Schilling über die Abstammung der Monocyten vom Reticuloendothel hatten wir — in der Annahme, daß es sich um eine echte Monocytenleukämie handele — dem ersten Kranken subkutan und intramuskulär Karmin gegeben, in der Hoffnung, den Farbstoff später in den Monocyten des Blutausstriches oder wenigstens in dem — vielleicht gewucherten — Reticuloendothel gespeichert zu finden. Diese Hoffnung hat sich nicht bestätigt, da der Kranke infolge des rapiden Verlaufes der Krankheit nur 3 mal Karmin erhielt. Nur im Milzausstrich fanden sich einzelne mit Karmin beladene Zellen.

Nr. 3. (Aus dem Samariterhaus.) Frl. E. Pf., 29 Jahre, Bürofräulein, Familienanamnese belanglos. Mit 14 Jahren Polypen aus Nase und Rachen entfernt, damals auch bleichsüchtig; später aber immer rotbäckig und gesund. Anfang Juni starke Zahnschmerzen und ein Zahngeschwür, ausgehend von der Wurzel eines rechten unteren Backzahnes. Diese Wurzel wurde gezogen. Nach 2 Tagen wieder starke Schwellung der ganzen rechten Wange; seither Fieber und zeitweise Erbrechen. Es bildete sich ein Geschwür innen an der rechten Wangenschleimhaut, und das Zahnfleisch der ganzen rechten Unterkieferseite schwoll an und wurde sehr schmerzhaft. Von dem Geschwür stießen sich dauernd nekrotische Fetzen ab. Vom Arzt wurde eine Probeexzision gemacht, deren Untersuchung Geschwürsbildung und chronische entzündliche Infiltration ohne spez. Charakter ergab.

Aufnahme 8. Juli 1921 wegen Verdacht auf Wangensarkom. Es fällt bei gutem Ernährungszustand der Patientin die Blässe der äußeren Haut und der Schleimhäute auf. Skleren etwas gelblich. Links kleine Hornhautblutung. Hautblutungen an der Brust. Verfärbung der Haut durch ältere Blutextravasate an mehreren Stellen beider Beine.

Das ganze Zahnfleisch ist aufgelockert, stark geschwollen und neigt zu Blutungen. Zweimarkstückgroßes Geschwür innen an der rechten Wange mit weißgelbem, schmierigem, diphtherischem Belag. Schwellung der rechten Tonsille und des Gaumens bis zur Uvula.

Brustorgan o. B. Puls klein und beschleunigt, Blutdruck 80—100 mm Hg. Leber mit derbem Rand wenig unterhalb des Rippenbogens zu fühlen; ebenso ist die Milz bei tiefer Inspiration deutlich derb und vergrößert zu fühlen. Nervensystem o. B. Im Harn geringer Eiweißgehalt, Harnsäurekristalle, Epithelien, rote und weiße Blutkörperchen und granu-

lierte Zylinder. W.-R. und Sachs-Georgi-R. negativ. Die Blutuntersuchung ergab:

Hb. = 40 %, Rote = 2 000 000, Weiße = 56 000. Neutroph. 4 %, Eosinoph. 1 %, Mastzellen keine, Lymphocyten 11 %, Monocyten 60 %, Stammzellen 24 %.

Damit war die Diagnose: „Akute Stammzellenleukämie, monocytoide Form" gegeben.

Röntgenbestrahlung und Enzytoleinspritzungen. Der Zustand verschlechterte sich zusehends; Tod am 16. Juli. Die Darreichung von Karmin führte wegen der Schnelligkeit des Verlaufs nicht zum Ergebnis.

Blutbefund während des Verlaufs folgender:

Datum	Hb.	Rote	Weiße	Neutr.	Eos.	Mast.	Lymph.	Monocyt.	Stammzellen	Neutr. Myelocyten
9. VII.	40	2 000 000	56 000	4	1	ø	11,0	60,0	24,0	
13. VII.	25	1 440 000	51 000	14	ø	ø	13,5	55,0	17,5	
14. VII.			40 000	14	ø	0,7	13,0	55,0	16,0	1,3
16. VII.	22	1 000 000	28 000	17,5	ø	0,5	29,0	42,5	6,5	4,0

Der Blutbefund hat sich in den 8 Tagen, die die Patientin bei uns lag, also erheblich geändert. Die Zählungen erfolgten stets zur gleichen Tageszeit mit Hilfe der Bürker'schen Kammer: Färbung der Ausstriche nach der Pappenheim'schen Methode mit May-Grünwald-Panchrom. Die morphologisch als Monocyten imponierenden Zellen waren durchweg „Monocytoide Leukoblasten" Pappenheim's (vgl. Pappenheim, Morph. Hämatologie, Taf. III), also nicht weiter entwicklungsfähige ontogenetische Altersformen der Stammzellen bis zu reinen Monocyten. Die bei den beiden letzten Untersuchungen auftretenden Myelocyten sind genauer als Metamyelocyten zu bezeichnen; es handelt sich also nur um eine Verschiebung des neutrophilen Blutbildes nach links; irgendwelche Übergangsformen der Stammzellen zu jungen Myelocyten oder zur myeloischen Reihe überhaupt waren nicht zu finden. Im Venenblut vom 12. Juli waren Pneumokokken gewachsen; Blut vom 16. Juli war steril (wohl eine Folge der Encytolinjektionen); vorweg sei hier schon bemerkt, daß in Ausstrichpräparaten der Mesenteriallymphknoten wieder reichlich Pneumokokken nachzuweisen sind. Wir haben also bei den Blutbefunden zwei verschiedene Prozesse nebeneinander zu beachten: 1. Die Stammzellenleukämie, die gegen Ende eine deutliche Zellabnahme zeigt, und 2. eine zunehmende Linksverschiebung des neutrophilen Blutbildes, die wohl als direkte Folge der Pneumokokkensepsis aufzufassen ist, während wir den

Rückgang der leukämischen Zelle auf die Bestrahlung und deren chemische Imitation [1]) durch das Encytol zurückführen. Die Zunahme der Neutrophilen und Lymphocyten ist nur eine scheinbare, die absoluten Zahlen sind mit geringen Schwankungen gleich geblieben:

Absolute Zahlen der	Neutrophilen	Lymphocyten
am 9. VII.	2240	6160
13. VII.	7140	6885
14. VII.	5600	5200
16. VII.	4900	8120

Die Oxydasereaktion fiel an den Blutausstrichen, die intra vitam gemacht waren, negativ aus, während sie an den Organausstrichen (Leber, Milz und Lymphknoten) des gleichen Falles und an normalen Kontrollblutpräparaten gleichzeitig mit denselben Reagenzien positiven Ausfall gab. Dieser Befund sei hier nur erwähnt; wir gehen aber nicht auf das Für und Wider der Beweiskraft der Oxydasereaktion näher ein.

Ob im vorliegendem Falle die Leukämie eine Folge oder ein Ausdruck der vom Zahngeschwür ausgehenden Sepsis war, oder ob das Zahngeschwür nur der klinisch bemerkbare Beginn der Leukämie war, läßt sich leider nicht mehr feststellen, da keine früheren Blutbefunde vorliegen.

Auszug aus den Sektionsprotokollen: Fall 1 (Dr. Froboese) Diagnose: Leukämie: leukämische Infiltrate der Haut, der submaxillaren, cervikalen, supraclavicularen, trachealen, retroperitonealen, inguinalen Lymphdrüsen, des Magens, Darmes, der Leber, der Nieren, der Blase, der Tonsillen, der Zunge, der Milz. Allgemeine hämorrhagische Diathese.

Pyoides Knochenmark. Allgemeine Anämie. Pachymeningitis hämorrhagica interna, leichtes Piaödem. Anämische Infarkte der Milz.

Das zur histologischen Untersuchung entnommene Material wurde in Formol (zur Oxydasereaktion), Orth'scher Lösung und Helly'schem Gemisch fixiert und mit Hämatoxylin Eosin und May-Grünwald-Panchrom (Pappenheim) gefärbt.

In der Leber sind die acinösen Kapillaren etwas erweitert und ziemlich reichlich mit leukämischen Blutzellen erfüllt. Außerdem finden sich in dem Glisson'schen Bindegewebe diffuse leukämische Infiltrate, die oft in breiten Zügen mit dem intralobulären zusammenhängen, und an diesen Stellen die Abgrenzung der Azini gegenüber dem Zwischengewebe

1) Werner u. Lichtenberg, Deutsche med. Wochenschr. 1906, 1.

verwischen. Meist handelt es sich um größere Zellen mit schwach basophilen ungekörntem Protoplasmaleib und einem bläschenförmigen runden bis ovalen eingebuchteten Kern, der eine gleichmäßige feinnetzige Chromatinstruktur aufweist und oft ein oder mehrere Nucleolen erkennen läßt. Diese Zellen sind Stammzellen. Gegen diese im Vordergrund stehenden Zellen treten Zellen mit deutlich oxyphilen Protoplasma, rundlichen bis stark gebuchteten, intensiver blau gefärbten und mehr grobbröckligem Chromatingerüst aufweisenden Kern mehr zurück. (Myelocyten). Ganz vereinzelt finden sich zwischen diesen Zellen dunkelkernige Lymphocyten. Reife neutrophile und eosinophile Granulocyten und Mastzellen ließen sich nicht nachweisen. Von diesen leukämischen Zellelementen heben sich die Endothelzellen mit ihren längsovalen oder spindelförmigen ziemlich dunklen Kernen deutlich ab und zeigen keinerlei Übergänge zu ihnen. In den Leberzellbalken und den Kupffer'schen Sternzellen findet sich überaus reichlich gelbbräunliches Pigment, das positive Berlinerblau-Reaktion gibt.

Die Milzstruktur ist vollkommen verwischt. Von den Malpighischen Körperchen ist auch nicht ein Rest mehr vorhanden. Die ganze Milzpulpa ist in eine diffuse leukomatöse Zellinfiltration verwandelt, in der man nur die Trabekel und Zentralarterien als typische Milzreste erkennen kann. Die meisten Infiltratzellen präsentieren sich als Stammzellen mit rundlichem bis gebuchtetem Kern, der ein leichtes feinnetziges Chromatingerüst aufweist. Auch hier treten wieder Zellen mit mehr grobstrukturierten dunkler gefärbten Kernen (neutr. u. eos. Myelocyten) in den Hintergrund. Vereinzelt finden sich auch reife Granulocyten. Untermischt sind die Zellen mit spärlichen Lymphocyten, Plasmazellen, letztere bisweilen in Grüppchen zusammengeordnet, und eigentümliche größere Zellen, die oft ganz mit sich dunkelfärbenden Körnchen erfüllt sind, teilweise mehrere Kerne aufweisen. (Makrophagen). In den Pulpazellen findet sich ziemlich reichlich Hämosiderinpigment.

Die typische Lymphdrüsenstruktur ist fast vollkommen verwischt. Hin und wieder sieht man noch einzelne Reste von Follikeln. Eine Abgrenzung von Lymphsinus und Marksträngen ist infolge dichter Zellinfiltration nicht möglich. Die Infiltratzellen, die von typischen Lymphocyten und Plasmazellen, die öfters in Gruppen zusammenliegen, durchsetzt sind, sind auch hier in der Mehrzahl. Stammzellen mit lichtkernigem, feinnetzigem Kerngerüst, daneben viel seltener Myelocyten. Reife granulierte Zellen fehlen auch hier. Auch finden sich reichlich hämosiderinhaltige Zellen.

Knochenmark (Oberschenkel). Die Fettareolen sind durch eine starke Zellvermehrung fast ganz verdrängt. Die Veränderung gleicht fast völlig dem Bilde tätigen Knochenmarks, nur daß hier die erythropoetische Komponente in den Hintergrund tritt. Stammzellen stehen im Vordergrund, daneben liegen neutrophile und eosinophile Myelocyten in buntem Wechsel nebeneinander. Spärlicher sind die reifen Elemente und Erythroblasten. Es fehlen die Knochenmarksriesenzellen. Zerstreut finden sich pigmenthaltige Zellen.

Über das ganze Nierengewebe zerstreut finden sich locker und dichter stehend leukämische Infiltratzellen, die stellenweise herdförmigen

Charakter annehmen, besonders in der Umgebung der Glomeruli und in noch viel ausgesprochenerem Maße in der Marksubstanz zwischen den geraden Harnkanälchen, die auf diese Weise förmlich voneinander abgedrängt werden. Auch hier bestehen die Infiltrationsherde aus denselben Zelltypen wie in den vorherbeschriebenen Organen: vorwiegend Stammzellen, zwischen denen sich nicht ganz selten typische Plasmazellen befinden. Stellenweise ausgedehnt Hämorrhagien:

Fall 2: (Dr. Froboese) Diagnose: Akute Leukämie; rostfarbene Leber; leukämischer Milztumor, leukämische Infiltration des Nierenbeckens, Ureters, Hodens, der Tonsillen, der cervikalen, trachealen, mesenterialen und inguinalen Lymphdrüsen, der Magenschleimhaut. Kleiner leukämischer ulcerierter Magenschleimhauttumor. Fettinfiltration des Herzens; parenchymatöse Degeneration der Nieren; Lungenödem. Blutungen in Haut, Bauchfell, Hoden, Zahnfleisch, Trachea, Pharynx, Zwerchfell, Epikard, Endokard, Gehirn, Pleura; schiefrige Pigmentation der Darmfollikel; pseudomembranöse Entzündung der Dickdarmschleimhaut; myeloische Knochenmarksveränderungen. Stomatitis haemorrhagica.

Leber: Das Glisson'sche Bindegewebe ist durchweg erfüllt mit mäßig dichten Infiltratherden, die sich vornehmlich um die Gefäße herum gruppieren. Von diesen interlobären Herden erstrecken sich die Infiltrate aber auch überall zwischen die Leberzellenbalken, so daß die intraacinösen Kapillaren etwas erweitert und mäßig stark mit Zellen erfüllt sind. Die Leberstruktur ist im großen und ganzen gut gewahrt. Die Zellen, aus denen sich die Lymphomherde zusammensetzen, zeigen fast durchweg die gleiche Beschaffenheit. Der Protoplasmaleib ist ziemlich schmal und ohne jede Granulation. Die Kerne meist groß, bläschenförmig, blaß gefärbt, rund, oval oder leicht eingebuchtet. Die Kerne zeigen eine deutliche Kernmembran und ein feines netzförmiges Chromatingerüst. Meistens enthalten sie ein oder mehrere kleine dunkle, rundliche Klexe. — Kernkörperchen. Es handelt sich hier um Stammzellen. Nicht so selten sieht man in den Zellen der Glissonherde Kernteilungsfiguren. Vereinzelt sieht man daneben etwas häufiger in den intraacinösen Kapillaren kleinere Zellen mit runden, verwaschenen, sich intensiv dunkelblau färbendem Kern, die als Lymphocyten anzusprechen sind. Die Endothelzellen der Leberkapillaren heben sich durch ihre länglich ovale bis spindelförmige Gestalt deutlich von den Infiltratzellen ab und zeigen keinerlei Übergänge zu ihnen. Es fehlen vollkommen die granulierten Formen (Myelocyten) und reife Granulocyten.

Die Oxydasereaktion fiel bei allen blaßkernigen Infiltratzellen positiv aus.

Die typische Struktur der Milz ist fast vollkommen verwischt. — Das trabekuläre Gerüst hebt sich deutlich von der ziemlich gleichmäßigen Infiltration des übrigen Gewebes ab, das einen Unterschied von Pulpa und Follikeln kaum mehr unterscheiden läßt. Nur vereinzelt sieht man noch Reste von Follikeln mit ihren Zentralarterien, um die sich ein

schmaler Saum typischer Lymphocyten gruppiert, die ohne scharfe Grenze in das übrige Pulpagewebe übergehen. Die Pulpa setzt sich aus dicht gelagerten Zellen zusammen, die von gleichem Typus sind wie die Infiltratzellen der Leber mit mehr oder weniger rundem, ovalem, bis leicht eingebuchtetem Kern, lichtem zartem Chromatinnetzwerk und schmalem Plasmaleib. Zwischen diesen hellbläschenkernigen Zellen finden sich vereinzelt dunkelkernige Lymphocyten. Auch hier fehlen völlig die granulierten Elemente, Myelocyten, neutrophile und eosinophile Granulocyten. Pigmenthaltige Zellen finden sich hier nur selten.

Eine Halslymphdrüse zeigt eine vollkommene Verwischung der typischen Lymphdrüsenstruktur; nirgends lassen sich Markstränge, Follikel und Lymphsinus gegeneinander abgrenzen. Nur unter der Kapsel sieht man hin und wieder noch Reste von Follikeln, die sich aus kleinen Haufen dunkelkerniger Lymphocyten zusammensetzen und ohne scharfe Grenze in das angrenzende Gewebe übergehen. Der ganze übrige Teil der Drüse setzt sich aus dicht gedrängten Zellen zusammen, die ein sehr monotones Bild bieten und sich bei starker Vergrößerung als vom gleichen Habitus wie die Infiltratzellen der vorher beschriebenen Organe entpuppen. Die Bindegewebekapsel zeigt allenthalben starke Durchsetzung mit den großen lichtkernigen Zellen, die oft in breiten Zügen und Strängen infiltrierend das Bindegewebe durchsetzen und sich bis in das periglanduläre Zellgewebe hineinschieben. Nicht selten finden sich in den intra und periglandulären Infiltratzellen Kernteilungsfiguren.

Das Knochenmark (Mitte des Oberschenkels) ist überaus zellreich, die Fettareolen fast vollkommen verschwunden. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß das Groß der Zellen aus einer einheitlichen Zellgattung besteht. Der Kern dieser Zellen ist rund, oval oder leicht gebuchtet, bläschenförmig mit einem feinen, netzförmigen Chromatingerüst. In den meisten Kernen finden sich ein oder mehrere Nucleolen. Der Protoplasmaleib ist ziemlich schmal ohne jede Granulation. In vielen dieser Zellen trifft man Kernteilungsfiguren. Zwischen diesen Zellen finden sich nicht ganz selten Zellen mit kleinen oder größeren, isoliert liegenden dunklen Massen, die als pyknotische Kerntrümmer aufzufassen sind. Nur spärlich finden sich eosinophile, noch seltener neutrophile Granulocyten bzw. Myelocyten. Erythroblasten und Megakaryocyten lassen sich nicht nachweisen.

Das ganze Nierengewebe, sowohl der Mark- als auch der Rindenzonen, ist diffus mit lockeren oder herdförmig gruppierten leukomatösen Infiltraten, die aus den bekannten Zellen bestehen, durchsetzt. Die Infiltrationsherde im Zwischengewebe haben stellenweise eine derartige Ausdehnung erlangt, daß das zwischenliegende Parenchym vollkommen auseinandergedrängt ist. Zahlreiche Glomeruli sind zugrunde gegangen, in hyaline kernarme Kugeln umgewandelt. In vielen geraden und gewundenen Harnkanälchen läßt der epitheliale Überzug eine deutliche Zellgrenze vermissen, und die Zellen haben an Kernfärbbarkeit eingebüßt. Sehr auffallend ist in diesem Präparate das überaus häufige Vorkommen von Kernteilungsfiguren in den Infiltratzellen.

In den Lungen finden sich dicht stehende leukämische Infiltratzellen, die sich namentlich um oder in der Nachbarschaft von Gefäßen

zu dichten Herden zusammenlagern, und so zu einer beträchtlichen Verbreiterung der interlobulären Septen führen, wodurch häufig die angrenzenden Alveolen komprimiert werden. Auch die schmalen Alveolarsepten, die meist stark gefüllte und geschlängelte Kapillaren aufweisen, sind durchweg durchsetzt von Infiltratzellen. Herdweise finden sich die Alveolenlumina erfüllt mit Erythrocyten, desquamierten Epithelien, großkernigen Zellen und geronnenen Eiweißmassen. Weder in den Infiltraten der Scheidewände noch unter den Exsudatzellen finden sich gelapptkernige Leukocyten.

Der anatomischen Beobachtung ist hier die Frage vorgelegt ob sie eine Auskunft zu geben imstande ist über die lymphoide oder myeolide Herkunft der Zellen, die bei dem beschriebenen Kranken die große Mehrzahl der weißen Blutzellen wie der Infiltratzellen in den Geweben bilden. Bei den 3 Kranken sind ja unzweifelhaft Formen da, die einen weiter vorgeschrittenen Entwicklungszustand in der Richtung der Myeloidzellen darstellen, sowohl im Blut, während der späteren Zeit des Krankheitsverlaufes, als auch in den Organen. Aber bei den ersten beiden Kranken haben wir auch in den Organen nur eine Art von Zellen, die untereinander, zwar mit zahlreichen kleinen Verschiedenheiten versehen, im ganzen doch nur den Typus der Stammzelle, und zwar ihre myeloide Form, darstellen. In allen Organen: Knochenmark, Lymphdrüsen, Milz, Leber, Niere fanden sich aber die gleichen Zellen. Nirgends tragen sie Kennzeichen davon, daß sie zur lymphoiden oder myeloiden Reihe gehören — immer und immer findet sich anatomisch eine Anzahl der gleichen Zellen, die jedes von beiden sein können. Also anatomisch läßt sich nur sagen: man findet eine außerordentliche Hyperplasie der noch indifferenten Mutterzellen; sei es, daß diese überall entstehen, sei es, daß sie nur in einem Gewebe entstehen und überall hin massenhaft verschleppt werden. Dann läßt sich aber nicht sagen wo der morphologische Bildungsherd ist. Deswegen scheint die erstere Annahme wahrscheinlicher. Die Oxydasereaktion konnte in Fall 1 aus technischen Gründen nicht ausgeführt werden, fiel aber im Fall 2 in der Leber bei allen Stammzellen positiv aus.

Fall 3 (Dr. Eckstein). Diagnose: Leukämie: Schwellung der Milz mit ausgedehnten perisplenitischen Verwachsungen und Kapselverdickungen; Thrombose fast aller kleinen Milzarterien. Leukämische Infiltration beider Nieren (350 bzw. 310 g) mit hochgradiger Vergrößerung und multiplen Hämorrhagien an der Oberfläche. Leukämische Vergrößerung der Leber (2520 g). Hochgradige Stomatitis und Pharyngitis. Geringe Schwellung der

linken, beinahe walnußgroße der rechten Tonsille. Kleine Hämorrhagien des Epikards, der Pleura, beider Lungen und der Blasenschleimhaut. Hochgradige allgemeine Anämie. Harnsäurekonkremente im rechten Nierenbecken und Ureter. Schwellung portaler und lumbaler Lymphdrüsen.

Leber: Das Glisson'sche Bindegewebe ist ziemlich stark verbreitert und weist lockere leukämische Infiltrate auf. Im Gegensatz hierzu enthalten die intraazinären Kapillaren nicht sehr zahlreiche leukämische Zellen, eher noch in nächster Nachbarschaft der Zentralvene. Hier finden sich nicht ganz selten Nekrosen, die mit leukämischen Zellen dicht durchsetzt sind. Infolge Erweiterung der Kapillaren im zentralen Teile der Azini (offenbar durch Stauung) sind hier die Leberbalken stark verschmälert, teilweise finden sich nur noch einzelne oder zusammenhängende Zellen als Reste von ihnen. In einem Teil der Läppchen findet sich feinkörnige Verfettung der Leberbalken (Sudanfärbung).

Die Infiltratzellen bestehen zum kleineren Teile aus Stammzellen mit leicht basophilem Protoplasma und rundem bis leicht ausgebuchtetem feinnetzigem Kern. Viel häufiger finden sich Myelocyten mit stark oxyphilem Protoplasmaleib und rundlichen bis starkgelappten plump strukturierten Kernen. Auch reife Granulocyten und Lymphocyten finden sich nicht selten.

Milz: Die Struktur ist stark verwischt. Follikulär und perifollikulär finden sich ausgedehnt rundliche scharf gegen das angrenzende Gewebe abgegrenzte Hämorrhagien. Die meist in der Mitte der Hämorrhagien gelegenen Zentralarterien heben sich bei Elastikafärbung sehr schön heraus und zeigen eine ziemlich dicke Wandung, zum Teil sind sie noch von einem schmalen Saum typischer Lymphocyten umgeben. Die Pulpa ist aufs dichteste von leukämischen Zellen durchsetzt, zwischen denen sich Hämosiderinpigment findet. Auch hier präsentieren sich die Infiltratzellen zum größten Teil als Jugendformen der myeloischen Reihe. Wenig Stammzellen, reichlich Myelocyten (ziemlich viel eosinophile Myelocyten) und mehr zurücktretend reife Elemente. Im Milzausstrich fanden sich reichlich Pneumokokken.

In der Niere finden sich in Rinde wie im Mark dichte Infiltrate leukämischer Zellen, durch die die Harnkanälchen teilweise auseinandergedrängt werden. In den Harnkanälchen zeigen die Epithelien feinkörnige Verfettung.

Die Infiltratzellen sind hier von gleicher Art wie in den übrigen Organen, Vertreter der myeloischen Reihe. — Die Oxydasereaktion fiel bei allen diesen Zellen positiv aus.

Lumbale Lymphdrüsen: Die Drüsenstruktur ist stark verwischt. Nur dicht unter der Kapsel finden sich noch Reste von Follikeln. Im übrigen besteht dichte Durchsetzung mit leukämischen Blutzellen, die an einer Stelle infiltrierend die Kapsel durchsetzt und sich in das perilymphatische Fettgewebe vorschiebt. Die noch über das ganze Gewebe zerstreuten Lymphocyten und Reticulumzellen sind durchsetzt von myeloischen Elementen: Stammzellen mit runden und gebuchteten Kernen, Myelocyten, und vereinzelt neutrophile und eosinophile Granulocyten.

Es scheint uns in diesen drei Fällen nur folgende Deutung möglich: der Reiz, der in den Blutbildungsstätten die Neubildung der Zellen hervorruft, führt hier durch die Stärke seiner Wirkung zu einer gewaltigen Cytogenese. Sie findet an den Mutterzellen des hämatopoetischen Systems statt. Wir vermögen weder durch die morphologische Untersuchung des Blutes noch durch die histologische Durchmusterung der Gewebe festzustellen, ob der Reiz wesentlich in den eigentlichen Blutbildungsstätten angreift, d. h. in den Geweben, die am Erwachsenen die Blutbildung besorgen, oder aus den überall verbreiteten Endothelien neue Blutbildungsherde schafft. Wahrscheinlich veranlaßt er eine Umwandlung ubiquitärer Fibroblasten und Endothelien zu indifferenten Stammzellen und schädigt an diesen bald die Fähigkeit zur Weiterentwicklung zur myeloischen, bald die zur Entwicklung zur lymphatischen Zelle. Für unsere ersten beiden Fälle müßte man eine derartige Schädigung der Stammzellen annehmen, daß eine weitere Differenzierung überhaupt nicht stattfindet, sondern daß sie — ins periphere Blut gelangt — hier altern und — morphologisch — zu Monocyten werden. Nur bei dem 3. Kranken zeigte sich in den Organen und während des späteren Verlaufes im strömenden Blut eine Bildung vieler entwickelter myeloischer Zellen. Indessen eine solche Entscheidung muß weiteren cytologischen und pathologischen Beobachtungen vorbehalten bleiben.

Mit der Annahme einer Stammzellenleukämie ohne weitere Differenzierung möchten wir gar keine prinzipiellen Anschauungen über Blutentstehung oder Blutentwicklung bringen. Nur das möchten wir hervorheben, daß es — wenn man nicht ausgesprochener Blutspezialist ist, aber auch selbst dann nicht immer — trotz aller Mühewaltung nicht in allen Fällen gelingt, Stammzellen unter allen Umständen als solche des einen oder des anderen Systems zu charakterisieren. Uns scheint es besser, dann nur indifferente Stammzellen zu diagnostizieren, um so mehr als der klinische Verlauf und die pathologisch-histologische Untersuchung keine Gesichtspunkte und keine Entscheidungen nach der einen oder der anderen Richtung hin geben. Es scheint uns auch, als ob gewöhnlich nicht genügend im Auge behalten wird, daß es sich doch höchstwahrscheinlich um krankhaft veränderte Zellen handelt. Der pathologische Reiz führt wohl an den Mutterzellen zur Produktion abnormer Zellen. Die Zellen sind untereinander sehr verschieden; fast keine sieht aus wie die andere im Gegensatz zu der als Endstadium der myeloischen Leukämie zuweilen auftretenden Myelo-

blastenleukämie, die durch die Gleichförmigkeit ihrer Zellen charakterisiert ist. Alle Zellbilder die in Pappenheim's Atlas als Lymphoidocyten abgebildet sind, kommen in unseren Fällen in dem gleichen Präparat vor. Außer diesen Formen finden sich zahlreiche Übergänge zu Zellen, die morphologisch alle Eigenschaften der Monocyten haben. Es liegt uns fern damit etwas Abschließendes über die Entstehung der Monocyten sagen zu wollen, das Eine aber ist sicher: Zellen, die alle Zeichen der Monocyten aufweisen, können eine Entwicklungsstufe von Stammzellen sein. Wir neigen dazu, sie als Altersformen der Stammzellen anzusehen, die sich nicht mehr weiter entwickeln. Dazu würde die Tatsache gut passen, daß in unserem zweiten Falle, in dem die Zahl der Monocyten weniger groß war, die Stammzellen zahlreiche amitotische Kernteilungsfiguren zeigten.

Aus der medizin. Universitätsklinik in Utrecht
(Prof. Dr. A. A. Hymans van den Bergh).

Die Beurteilung der Knochenmarksfunktion bei Anämien.

Von

Dr. **M. J. Roessingh,**

Assistent der Klinik.

Der Grad einer Anämie an einem bestimmten Augenblick wird von zwei Faktoren bedingt. Erstens ist die Blutmenge von Bedeutung, die täglich der Zirkulation entzogen wird, entweder durch den im Körper stattfindenden Erythrocytenzerfall oder (und) durch eine äußere oder innere Blutung. Zweitens ist die Fähigkeit des Knochenmarks, neue Blutkörperchen zu bilden, in dieser Hinsicht von Wichtigkeit.

Wir können den Wert der zwei erstgenannten Faktoren ziemlich gut bestimmen. Die Größe einer äußeren Blutung kann ungefähr gemessen werden. Für innere Hämorrhagien, z. B. aus dem Magen oder Darmkanal, sind wir auf Taxierungen des Blutgehaltes der Fäces angewiesen.

Symptome vermehrten Blutzerfalls gibt es viele, man hat sich ihrem Studium in den letzten Jahren mit vielem Interesse zugewandt. Ich nenne hier als die wichtigsten den Nachweis von Hämoglobin, Hämatin, freiem Eisen oder von anderen Blutfarbstoffderivaten im Serum, den vermehren Gallenfarbstoffgehalt des Blutes und die erhöhte Urobilin- resp. Urobilinogenausscheidung mit den Fäces und dem Urin. Bei postmortalen Untersuchungen ist der Befund von Siderosis von Leber und Milz und einigen anderen Organen in dieser Hinsicht von großer Bedeutung.

An dieser Stelle will ich mich aber nur mit dem Regenerationsvermögen des Marks beschäftigen. Die Beurteilung dieser Funktion ist viel schwieriger als die des Blutverlustes und unser Studium befindet sich hier nur noch in seinen Anfängen. Z. T. kommt es zweifellos daher, daß uns der Reiz, der das Knochenmark zur

Neubildung der roten Blutkörperchen anregt, noch unbekannt ist. Und doch muß man bei der merkwürdigen Unveränderlichkeit der Blutkörperchenzahl im cmm einen regulierenden Mechanismus voraussetzen.

Man hat hier wohl an chemische Körper gedacht („Hämapoëtinen" von Carnot), aber den meisten Untersuchern ist es nicht gelungen, diese Substanzen im Blute nachzuweisen.

Sauerstoffmangel ist auch schon früh als Reiz zur Neubildung der Erythrocyten angenommen. Man hat aber in genauen gasanalytischen Untersuchungen sein Vorkommen bei Anämien nicht nachweisen können. Und auch in normalen Verhältnissen kann ihm doch keine Bedeutung zugeschrieben werden.[1])

Es ist wahrscheinlich, daß das Knochenmark unter dem Einfluß von verschiedenen anderen Organen steht. Veranlaßt durch das Vorkommen von Leuko- und Thrombopenie, bei vielen Fällen von Splenomegalie, hat E. Frank[2]) einen Antagonismus zwischen Milz und Mark angenommen. Es sind aber auch andere Erklärungen für diese Erscheinungen gegeben.

Auch werden nach Splenektomie manche abnormale Eigenschaften der roten Blutkörperchen beobachtet (erhöhte Resistenz gegen hypotonische Salzlösungen, hämolytische Sera, Saponin und Kobragift, Howell-Jolly'sche Körperchen[3])).

Schließlich kann ich noch auf die Chlorose hinweisen, wobei von vielen Untersuchern an einen Einfluß der interstitiellen Eierstockdrüse auf das Mark gedacht wird (v. Noorden,[4]) Nägeli[5])).

Auch beim Morbus Addisonii und beim Myxödem wird öfters eine leichte Anämie beobachtet, die wahrscheinlich in dieser Weise erklärt werden muß (Nägeli[6])).

Das Vorkommen von Fällen von Blutarmut verursacht durch ungenügende Arbeit des Marks kann nicht bezweifelt werden. Die deutlichsten Beispiele sind Anämien bei Tumoren der Medulla ossium (Myelom, Carcinom, Sarkom, einige Fälle von myeloider und lymphoider Leukämie), wo der Erythroblastenapparat von den progressiv wachsenden pathologischen Geweben zerstört wird. Bei

1) Literatur bei Morawitz, Ergebnisse der inneren Medizin Bd. 11, 1913.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1915, '16 u. '17.

3) Literatur bei Hirschfeld in Kraus u. Brugsch, Spez. Pathol. u. Therapie Bd. VIII, 1915.

4) Nothnagel, Spez. Pathol. u. Therapie Bd. VII.

5) Blutkrankheiten 1919.

6) Folia Haematologica Bd. 25, 1920.

der Benzolvergiftung werden ähnliche Zerstörungen beschrieben (Selling,[1]) Hurwitz und C. Drinker[2])).

Meistens ist die Rolle des Knochenmarks schwieriger zu würdigen. Die Methoden die wir zu dieser Beurteilung benutzen können, werde ich im folgenden besprechen.

Vollständigkeitshalber nenne ich nur die von Ghedini[3]) vorgeschlagene Probepunktion des Marks, weil eigene Erfahrungen mir fehlen. Nachfolger hat seine Methode zu diesem Zweck, soviel ich weiß, auch nicht gefunden.

A. Anwendung von bestimmten Reizen.

In der gegenwärtigen Blütezeit der funktionellen Diagnostik darf es wundern, daß noch keine Körper beschrieben worden sind, die diesen Dienst beim Knochenmark leisten können.

Die Beurteilung der Reservekraft dieses Organs ist doch ungemein wichtig. Die Verhältnisse sind hier aber schwierig.

Es findet doch in der Medulla die Neubildung von verschiedenen Zellarten statt, zwischen welcher öfters ein gewisser Zusammenhang nicht zu verkennen ist (man sehe z. B. das Blutbild bei vielen Infektionskrankheiten bei Kindern); manchmal verhalten sie sich ganz unabhängig von einander. Man müßte also Mittel haben, die uns in den Stand setzten die Funktionen des Erythroblasten-, des Myeloblasten- Myelocyten- und des Megakaryocytenapparates (das nach vieler Meinung die Thrombocyten liefert) zu beurteilen. Soweit sind wir aber noch nicht.

Körper, die Leukocytose erregen, kennen wir und sind in der Chirurgie in diagnostischer und therapeutischer Absicht, wie das Natrium nucleinicum, das Gelatin und das Kollargol verwendet (Renner,[4]) v. Decastello u. Krjukoff[5])). Sie geben aber keine Auskunft über die Fähigkeit des Markes, rote Blutkörperchen zu bilden. In dieser Hinsicht würde man vielleicht geneigt sein, an das Eisen und das Arsenik zu denken, aber die Wirkungsweise dieser zwei wichtigen Heilmittel ist noch zu unsicher, daß sie für unseren Zweck Verwendung finden könnten.

Im Experiment ist es leichter. Man macht das Tier anämisch und untersucht jetzt die Regeneration, beeinflußt von verschiedenen

1) Ziegler's Beiträge z. allgem. Pathol. u. path. Anatomie Bd. 51, 1911.
2) Journ. of exper. Med. Vol. 21, 1915.
3) Cit. n. Gilbert u. Weinberg, Traité du Sang, 1913.
4) Mitteil. a. d. Grenzgebieten d. Med. u. Chirurgie. Bd. 15, 1906.
5) Med. Klinik 1911.

Faktoren. Ein Versuch, der damit verglichen werden kann, ist auch beim Menschen gemacht worden. Bierfreund,[1]) hat in der Klinik von Mikulicz bei einer sehr großen Zahl von Patienten den Hämoglobingehalt vor und nach der Operation, die doch meistens von einem kleinen Blutverlust begleitet wird, bestimmt. Aus seinen Tabellen ist deutlich zu sehen, wie die Regeneration des Blutes bei steigendem Alter langsamer vor sich geht und wie Tuberkulose, Syphilis, besonders aber maligne Tumoren einen hemmenden Einfluß in dieser Hinsicht haben.

Es ist mir aber nicht gelungen, spätere ähnliche Untersuchungen in der Literatur aufzufinden.

B. Beurteilung des Blutpräparats.

Meistens sucht man zur Beurteilung der Regenerationsfähigkeit des Marks im Blutpräparate nach jugendlichen Zellformen. Man achtet dabei auf die folgenden Eigenschaften der Erythrocyten: Polychromatophilie, basophile Tüpfelung und Anwesenheit eines Kernes. Der Nachweis der Howell-Jolly'schen Körper und der Cabot'schen Ringe bleibt hier ihrer besonderen Bedeutung wegen außer Betrachtung.

Es ist hier nicht am Platz, diese verschiedenen Vorgänge ausführlich zu besprechen; in den hämatologischen Handbüchern ist in dieser Hinsicht alles Nötige zu finden.

Man ist wohl einer Meinung darüber, daß Polychromasie im strömenden Blut die Anwesenheit von jungen Erythrocyten anzeigt.

Die basophile Tüpfelung wird auch gewöhnlich als Regenerationszeichen, sei es auch in pathologischer Richtung, gedeutet.

Es ist uns noch wenig bekannt, weshalb die Erythroblasten in den peripheren Gefäßen erscheinen. Man weiß, in welcher großen Zahl sie öfters bei Knochenmarkstumoren gesehen werden, was einer Reizung des Marks zugeschrieben wird.

Bei Blutungsanämien werden sie öfters, nicht immer, gesehen, verschwinden aber manchmal bei Wiederholung der Blutung. C. Drinker, M. Drinker und Kreutzmann[2]) haben vor einigen Jahren versucht, in dieser Frage mehr Klarheit zu bringen. Bei Tieren erschienen nach großer körperlicher Anstrengung zahlreiche Normoblasten im peripheren Blut. Die Autoren sind der Meinung, daß sie aus inneren Venen stammen, wo sie in großer

1) Arch. f. klin. Chirur. Bd. 41, 1890.
2) Journ. of experiment. Medecine. Vol. 27, 1918.

Zahl zu finden sind. Bei Wiederholung der Arbeit wurden die kernhaltigen Zellen nicht mehr gesehen. Nach Blutung wurde eine geringe Zunahme der Erythroblasten beobachtet; bei starker Neubildung werden sie zahlreich, verschwinden aber bei Wiederholung des Versuches. Die Autoren nehmen auch hier hauptsächlich eine andere Verteilung der kernhaltigen Zellen in den verschiedenen Gefäßgebieten an, eine Seite dieser Frage, die nur noch wenig gewürdigt ist.

Werden diese Versuche bestätigt, dann sehen wir, daß auch das Vorkommen von Normoblasten im peripheren Blute noch wenig über die Regenerationsfähigkeit des Marks aussagt.

Auch die Polychromatophilie und die basophile Tüpfelung haben in dieser Hinsicht doch nur geringen Wert. Wir möchten diese Regeneration doch gerne quantitativ beurteilen.

Die basophile Tüpfelung wird zu selten gefunden und hat doch auch eine besondere pathologische Bedeutung. Die Polychromatophilie ist aber ungemein schwierig quantitativ zu schätzen, so daß zwei Untersucher dasselbe Präparat zweifellos verschieden beurteilen werden.

In dem letzten Jahrzehnt sind nun einige Methoden beschrieben worden, die uns hier helfen können. Es sind die vitale Färbung und die Sauerstoffzehrung. Ich habe sie daher bei einer großen Zahl von Patienten einer Prüfung unterworfen, worüber im folgenden Abschnitte berichtet wird.

Vitale Färbung.

Es ist bekannt, daß man hierbei das Blut gleich vom Finger in die Farbstofflösung auffängt und später ein Präparat anfertigt. Ich bekam stets ausgezeichnete Resultate mit der Methode von Widal, Abrami und Brulé[1]): In einem Reagenzgläschen mischt man 2 ccm einer $1^1/_2$ % Kaliumoxalat-Lösung in 0,9 NaCl mit 10 Tropfen Polychrom-Methylenblau von Unna, 5 Tropfen Blut läßt man vom Finger in diese Lösung fallen. Nach 10 Minuten zentrifugiert man und stellt vom Bodenbesatz ein Trockenpräparat her. Die Erythrocyten sind schwach blau, die Tüpfelung ist dunkelbraun, bisweilen sieht man Körnchen, bisweilen auch Stäbchen, so daß der französische Name „Substance granulo-filamenteuse" gut geprägt ist.

Im Jahre 1895 zuerst von Israël und Pappenheim be-

1) Cit. n. Chauffard u. Troisier in Gilbert u. Weinberg, Traité du Sang, 1913.

schrieben, hat diese Tüpfelung das Entstehen einer großen Literatur angeregt, an welcher sich besonders italienische und französische Autoren beteiligt haben. Man weiß jetzt, daß diese vitalfärbbaren Zellen beim Embryo im Mark und im Blut, bei Erwachsenen im Mark stets in ziemlich großer Zahl gefunden werden. Aber auch im peripheren Blut trifft man sie in normalen Verhältnissen an; meistens wird 1—2 % angegeben. Nägeli[1]) spricht aber neulich von nur 0,1—0,2 %.

Weil man diese Substanz auch in Normoblasten mit noch ganz intaktem Kern und in den Erythrocyten der Vögel antrifft, ist ihr nucleärer Ursprung unwahrscheinlich. Nach Fixation kann die Tüpfelung durch keine Färbung mehr hervorgerufen werden, sie ist also eine Reaktion des lebenden oder agonalen Protoplasmas mit dem Farbstoff aufzufassen. Weder mit der basophilen Tüpfelung noch mit der Polychromatophilie ist sie gleich zu stellen, obgleich ein naher Zusammenhang angenommen wird, wie aus der nachfolgenden Giemsafärbung deutlich wird (Schilling-Torgau[2]).

Von der übergroßen Mehrheit der Autoren wird die vitale Tüpfelung als eine Eigenschaft junger Zellen aufgefaßt (vgl. Ferrata[3]). Klinische Bedeutung bekam dieses Symptom bekanntermaßen, als von Chauffard, Widal und ihren Schülern sein häufiges Vorkommen beim hämolytischen Ikterus nachgewiesen wurde. Nachher wurde auch bei anderen Anämien ihre Zunahme festgestellt. Allmählich ist so die Auffassung entstanden, daß wir in dieser vitalen Tüpfelung ein wichtiges Symptom starker Knochenmarksfunktion sehen können, eine Meinung, die besonders in der amerikanischen Literatur der letzten Jahre zum Ausdruck kommt (Minot,[4]) Pepper und Peet,[5]) Musser,[6]) Harrop,[7]) Cunningham,[8]) Rieux,[9]) Nägeli[10])).

Eine Bestätigung dieser Auffassung finden wir in den Versuchen von Robertson.[11]) Bei Tieren wurden täglich kleine Blut-

1) Blutkrankheiten, 1919.
2) Folia haematologica Bd. 11, 1911.
3) Ebenda Bd. 9 u. 10, 1910.
4) Americ. Journ. of the medical Sciences, 1916.
5) Archives of internal Medecine, 1914, cit. n. Minot, etc.
6) ibid.
7) Archives of internal Medecine 1919.
8) Ebend. 1920.
9) Archives d. Maladies du cœur et du Sang, 1920.
10) Blutkrankheiten, 1919.
11) Journ. of experim. Medecine, V. 26, 1917.

transfusionen gemacht, die dem täglichen Blutzerfall ungefähr entsprachen. Die Anregung zur Neubildung junger Erythrocyten wurde dadurch dem Mark entnommen und man sah denn auch die vital getüpfelten Zellen ganz aus dem peripheren Blut verschwinden.

Bei einer großen Anzahl von anämischen Patienten habe ich die vitale Tüpfelung untersucht und verglichen mit einer anderen Eigenschaft der roten Blutkörperchen, die Sauerstoffzehrung.

Zuerst habe ich bei 30 gesunden Personen die vitale Tüpfelung bestimmt. Die Ungewißheit, welche Zahlen man als normal betrachten mußte, machte diese Untersuchung notwendig. Ich fand dabei, daß 0,4—1,8 % der roten Blutkörperchen getüpfelt waren.

C. Sauerstoffzehrung der Erythrocyten.

Die Eigenschaft der roten Blutkörperchen unter bestimmten Verhältnissen eine meßbare Menge Sauerstoff für ihre Atmung zu gebrauchen und dazu ihr eigenes Oxyhämoglobin zu reduzieren ist zuerst von Morawitz und Itami[1]) bei Menschen mit verschiedenen Krankheiten näher untersucht. Die Zahl ihrer Patienten ist aber nicht sehr groß und eine Nachprüfung hat diese Methode, soviel ich weiß, fast nicht gefunden. Weil diese „Sauerstoffzehrung", wie diese Eigenschaft von Morawitz genannt worden ist, aber als ein Zeichen der Jugend der Erythrocyten aufgefaßt wird, schien es wichtig, diese Methode in eine Untersuchung, die sich mit der Regenerationsfähigkeit des Knochenmarks beschäftigt, zu beziehen.

Wie bekannt ist, wird diese Zehrung folgenderweise bestimmt: Mittels einer Spritze aus einer Armvene entnommenes Blut wird defibriniert und einige Male mit physiologischer Salzlösung ausgewaschen. Man fertigt dann eine Emulsion roter Blutkörperchen von willkürlicher, aber ziemlich großer Stärke an. Diese wird durch lange anhaltendes Schütteln mit Sauerstoff gesättigt. In einem Teil dieser Emulsion wird die maximale Sauerstoffkapazität nach Haldane und Barcroft[2]) mittels Ferricyankalium in ihrem alten oder neuen Apparat bestimmt.

Einen anderen Teil gießt man in ein kleines mit genau schließendem Gummikorken versehenem Reagensgläschen in welchem sich einige Glasperlen befinden. Mit einiger Geschicklichkeit ist es möglich, daß dieses geschieht, ohne daß eine Luftblase unter

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 100, 1910.
2) Respiratory Function of the Blood, 1914.

dem Korke übrig bleibt. Man stellt das Gläschen 4 Stunden in einem Brutschrank von 37° C, und bestimmt nach dieser Zeit den Sauerstoffgehalt.

Eine absolute Bedingung bei dieser Versuchsanordnung ist natürlich ein vollkommen steriles Arbeiten, weil Bakterien sonst das Oxyhämoglobin reduzieren würden; die größte Sorgfalt ist also nötig, aber wie öfters angelegte Kulturen mir bewiesen, ist diese Sterilität gut zu erreichen.

Wird eine Verringerung des O-Gehaltes, verglichen mit der ursprünglich bestimmten O-Kapazität, festgestellt, dann gibt es verschiedene Möglichkeiten. Wir wissen, wie sehr bald sich in einer Blutlösung in einem Brutschrank bei 37° Methämoglobin bildet. Bei vollkommenem Luftabschluß findet dieses aber in dieser Zeitdauer nicht statt, wie vor einer nachherigen Sättigung mit O bewiesen wird.

Aus der O-Dissoziationskurve des Hämoglobins, wie sie von Barcroft[1]) u. a. bestimmt ist, wissen wir, daß Blutkörperchenemulsionen, die bei 15° mit O gesättigt sind, bei 37° einen Teil ihres Sauerstoffs verlieren. Dieser geringe Verlust kann aber nicht die bisweilen sehr große Abnahme des Gehalts erklären. Weiter haben die Untersuchungen von Haldane und seinen Mitarbeitern gezeigt, daß die CO_2-bindende Fähigkeit des Hämoglobins von außerhalb dem Körper verwahrten Blut abnimmt, was der Bildung von sauren Stoffen zugeschrieben wird, die auch die O-Dissoziationskurve stark beeinflussen. Bei der kurzen Dauer unseres Versuches ist dies aber nicht zu fürchten, wie auch hier wieder von einer nachherigen wiederholten Sättigung mit O bewiesen wird.

Man wird also die Schlußfolgerung machen müssen, daß die Erythrocyten ebenso wie andere Körperzellen O verbrauchen und dazu ihr Oxyhämoglobin reduzieren. Man nimmt gewöhnlich an, daß die roten Blutkörperchen ihrer Kernlosigkeit wegen eine geringe Vitalität besitzen und wenn wir den O-Verbrauch als Grundlage nehmen, so ist das auch beim Menschen in der Tat der Fall, während z. B. die Vogelerythrocyten eine deutliche O-Zehrung zeigen (Warburg[2])).

Morawitz[3]) hat nun nachgewiesen, daß unter bestimmten Verhältnissen diese Eigenschaft auch beim Säuger gefunden wird. Wird das Versuchstier anämisch gemacht, dann tritt eine deut-

1) l. c.
2) Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 59, 1909, Bd. 69 u. 70, 1910.
3) Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakologie Bd. 60, 1908.

liche O-Zehrung auf, was von ihm der Gegenwart junger Erythrocyten in der Zirkulation zugeschrieben wird, eine Meinung, die von dem Vorkommen eines hohen P-Gehalts des Blutes mit starker Zehrung unterstützt wird (Masing[1])). Morawitz' Resultate sind von Itami,[2]) Douglas[3]) und Harrop[4]) bestätigt worden. Ein Unterschied trat dabei hervor zwischen Anämien angeregt durch Aderlaß und denjenigen verursacht durch Pyrodininjektionen. Im zweiten Fall, wo die Blutreste größtenfeils im Körper bleiben, ist die Zehrung größer als bei erstgenannten Versuchstieren.

Der O-Verbrauch ist an der Integrität der Zelle gebunden; steriles, lackfarbenes Blut zeigt nach 4 Stunden in dem Brutschrank, wie ich ebenso wie die anderen Autoren in meinen Versuchen feststellen konnte, keine Änderung seines O-Gehaltes.

Leukocyten und Thrombocyten beteiligen sich natürlich lebhaft an dieser Atmung, die letzten werden aber durch das Defibrinieren entfernt und die ersten sind in zu geringer Anzahl anwesend, daß sie Einfluß haben könnten. Die folgenden Zahlen bestätigen das:

I. v. K. Ca. ventriculi:
O-Kapazität: 19,98 %,
O-Gehalt nach dem Brutschrank: 18,89 %,
O-Verbrauch: 0,19 %,
Leukocyten in der Emulsion: 4750.

II. v. B. Tumor retroperitonealis:
O-Kapazität: 20,11 %,
O-Gehalt nach dem Brutschrank: 19,18 %,
O-Verbrauch: 0,02 %,
Leukocyten in der Emulsion: 3675.

III. v. H. Ca. ventriculi:
O-Kapazität: 5,57 %,
O-Gehalt nach dem Brutschrank 4,92 %,
kein O-Verbrauch,
Leukocyten in der Emulsion 2350.

Nach Itami[5]) soll man 0,1 % des O-Verbrauchs auf je 1000 Leukocyten pro 1 cmm annehmen. Obgleich diese Zahl eher zu

1) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakologie, Bd. 66, 1911.
2) Ebenda Bd. 62, 1909.
3) Journ. of Physiology, V. 39, 1909/10.
4) Archiv. of internal Medecine, V. 23, 1919.
5) Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 62, 1909.

hoch als zu niedrig ist, habe ich mich doch bei meinen Berechnungen an diese Aufgabe gehalten.

Das Prinzip der Methode ist oben auseinandergesetzt. Für die genauere Technik muß nach der ausführlichen Beschreibung von Morawitz, Barcroft u. a. verwiesen werden.

In dieser Weise wird also die Sauerstoffzehrung bestimmt, eine Zahl, die in Prozenten das Verhältnis der O-Abnahme zu der maximalen O-Kapazität darstellt.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen ist das folgende:[1])

Nabelvenenblut zeigt im allgemeinen eine starke Zehrung und vermehrte vitale Tüpfelung (Mittelwert von 7 Fällen Zehrung 22,71 %, Tüpfelung 4,8 %). Es wäre interessant diese Eigenschaften in den ersten Lebensjahren zu untersuchen. In Übereinstimmung mit Morawitz fand ich, daß das Blut eines normalen Erwachsenen keine O-Zehrung und eine Tüpfelung von nicht mehr als 2 % zeigt. Das Blut muß also wahrscheinlich diese Eigenschaften in den Kinderjahren verloren haben.

Bei sekundären Anämien sind die Ergebnisse sehr verschieden. So zeigten z. B. 5 Patienten mit Ulcus ventriculi und Magenblutung bei einem Hämoglobingehalt von resp. 20, 45, 58, 85 und 72 % eine Zehrung von 37,34, 31,80, 35,29, 7,37 und 14,89 % und eine Tüpfelung von 4,3, 4,7, 4,1, 2,4 und 6,8 %.

Eine Patientin mit Blutarmut nach einem Abortus hatte 4,6 % getüpfelte Zellen und eine Zehrung von 46,56 % (Hämoglobingehalt 54 %).

Interessant sind auch zwei Fälle von Myxödem und Anämie nach Thyreoidgebrauch mit deutlich erhöhten Zahlen: I. Hb.-Geh. 52 %, Zehrung 57,70 %, Tüpfelung 4,6 %; II. Hb.-Geh. 68 %, Zehrung 9,04 %, Tüpfelung 4,2 %.

Die Zahl der von mir untersuchten Tuberkulosepatienten ist zu klein, um daraus entnehmen zu können, daß hier Markinaktivität eine bedeutende Rolle beim Zustandekommen der Anämie spielen sollte. Zweimal wurde kein Sauerstoff von der Emulsion verbraucht (Hb.-Geh. resp. 50 und 65 %), einmal war die Zehrung 8,21 % (Hb.-Geh. 70 %), während sie bei einem Mädchen von 16 Jahren die Höhe von 19,73 % erreichte (Hb.-Geh. 85 %). Die Tüpfelung war bei den ersten drei genannten Personen normal, beim Mädchen ergab sich eine leichte Vermehrung bis zu 2,8 %.

Auffallend gering sind die Zeichen der Markaktivität beim

1) Die Tabellen sind auf Wunsch der Redaktion weggelassen.

Carcinom. Sechsmal konnte kein Sauerstoffverbrauch nachgewiesen werden, fünfmal zeigte sich eine leichte Zehrung, während die Tüpfelung nicht vermehrt war mit Ausnahme eines Lebercarcinoms (4,8 %) und zwei Fälle mit Knochentumorenmetastasen (3,3 resp. 12 %). Die Frage der Carcinomanämie wird in einer späteren Mitteilung noch näher erörtert werden.

Einige Patienten mit septischen Erkrankungen zeigten lebhafte Neubildung roter Blutkörperchen, z. B. G. (nach Fiebernachlaß): Hb. 25 %, Zehrung 32,29 %, Tüpfelung 12 %; D.: 72 %, 17,62 % resp. 5,2 %.

Manchmal lassen sich die Heilungstendenzen einer Anämie schön an den hier untersuchten Eigenschaften nachweisen:

A. Chloroanämie unbekannter Ursache; beim Eintritt in die Klinik:

Hb.-Geh. 48 %, Zehrung 0,9 %, Tüpfelung 0,9 %
nach 4 Wochen: „ 85 %, „ 24,58 %, „ 2,4 %.

B. Chloroanämie unbekannter Ursache:

Hb.-Geh. 32 %, Zehrung 2,70 %, Tüpfelung 0,8 %
nach 3 Wochen: „ 42 %, „ 26,85 %, „ 11,3 %.

S. Hämolytischer Ikterus:

Hb.-Geh. 20 %, Zehrung keine, Tüpfelung 7,2 %
nach 5 Wochen: „ 45 %, „ 22,62 %, „ 4,6 %.

Der Einfluß einer wegen wiederholten Schmerzanfällen in der Milzgegend ausgeführten Splenektomie bei einer anderen Patientin mit hämolytischem Ikterus ergibt sich aus den folgenden Zahlen:

H. Hb.-Geh. 78 %, Zehrung 6,15 %, Tüpfelung 1,8 %
9 Tage nach der Splenektomie:
Hb.-Geh. 75 %, „ 15,63 %, „ 5,7 %
50 Tage nach der Splenektomie:
Hb.-Geh. 80 %, „ 6,80 %, „ 14,8 %.

Bei der perniziösen Anämie[1]) wurde fast regelmäßig erhöhte Neubildung gefunden. Die Zehrung schwankte bei 12 Patienten zwischen 1,53 und 66,80 %, Mittelwert 19,89 %. Für die Tüpfelung waren diese Zahlen 0,5, 19 und 8,6 %.

Bei einigen Patienten mit perniziöser Anämie habe ich vitale

1) Ich möchte zur Diagnose der perniziösen Anämie bemerken, daß diese Krankheit hier als eine klinische Einheit aufgefaßt wird, wenn Magen-Darmerscheinungen, Zungenbeschwerden, hyperchrome Anämie mit Megaloblasten im Ausstrich, Leuko- und Thrombopenie, erhöhter Bilirubingehalt des Blutserums und der bekannte Verlauf mit Remissionen zusammentreffen.

Tüpfelung und O-Zehrung öfters bestimmt. Die Notwendigkeit jedesmal Venapunktionen zu machen und die zeitraubende Methodik machten nur eine kleine Reihe von Bestimmungen möglich. Gewöhnlich sieht man bekanntlich, daß die Patienten beim Eintritt in die Klinik sich in einem Stadium starken Blutzerfalls und geringer Regeneration befinden. Nach einiger Zeit tritt Besserung ein. Der Bilirubingehalt des Serums und die Urobilinurie nehmen ab. Die meisten meiner Fälle sind in diesem Stadium untersucht. Ist der Anfall vorüber, wobei der eine Patient 80 % Hämoglobin erreicht, der andere nie über 60 % hinaussteigt, so nehmen vitale Tüpfelung und O-Zehrung ab um eine Höhe, wie sie bei normalen Personen vorkommt, zu erreichen. Auch der Bilirubingehalt ist in diesem Stadium als Regel nicht erhöht.

Besonders interessant sind die Fälle mit Bluttransfusion. Wie bekannt haben wir noch keine deutliche Vorstellung, in welcher Weise dieser Eingriff wirkt. Gewiß ist es nicht allererst die Vermehrung der Hämoglobinmenge. Nur in seltenen Fällen — mit Ausnahme der akuten, traumatischen Verblutungsanämien — bekommt man den Eindruck, daß diese der bestimmende Faktor ist. Der dritte Patient, bei welchem Transfusion gemacht wurde, hatte vor dieser kleinen Operation 220000 rote Blutkörperchen im cmm, war dyspnoisch und desorientiert. Gleich nach dem Eingriff ($^1/_2$ l Blut) war das Sensorium frei und der Patient teilte mit, daß er weniger Beschwerden als vorher hatte (nach 2 Tagen 560000 rote Blutkörperchen). Meistens wird die Anregung des Knochenmarkes zu erneuter und erstärkter Neubildung als Mechanismus der zweifellos öfters günstigen Wirkung der Transfusion betrachtet. Diese Auffassung wird von den Resultaten meiner Untersuchung unterstützt. Eine Zunahme der O-Zehrung und mehr oder weniger auch der vitalen Tüpfelung ist in 3 von den 4 Fällen deutlich.

H. Enterogene Anämie:
Hb.-Geh. 25 %, Zehrung keine, Tüpfelung 3,4 %
5 Tage nach Bluttransfusion:
Hb.-Geh. 30 %, „ 17,36 %, „ 4,2 %
V. Perniziöse Anämie:
Hb.-Geh. 65 %, „ 4,26 %, „ 2,3 %
in einem neuen Anfall, 7 Tage nach Bluttransf.:
Hb.-Geh. 40 %, „ 27,73 %, „ 2,0 %
5 Wochen nach Bluttransf.:
Hb.-Geh. 65 %, „ 41,30 %, „ 7,5 %

H. Perniziöse Anämie:

Hb.-Geh. 25 %, Zehrung 35,27 %, Tüpfelung 7,2 %

3 Tage nach Bluttransf.:

Hb.-Geh. 20 %, „ 63,25 %, „ 8,6 %

7 Wochen nach Bluttransf.:

Hb.-Geh. 43 %, „ keine, „ 4,3 %

(Patient erreichte keinen höheren Hämoglobingehalt.)

W. Perniziöse Anämie:

Hb.-Geh. 25 %, Zehrung, 27,42 %

10 Tage nach Bluttransf.: „ 43 %, „ 5,89 %.

(Patientin starb einige Wochen später.)

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen scheinen mir zu zeigen, daß wir in der Bestimmung der Sauerstoffzehrung und der vitalen Tüpfelung wertvolle Methoden haben zur Beurteilung der erythrocytenbildenden Funktion des Knochenmarks. Weitere Versuche werden die Grenzen und Fehler dieser Methodik zeigen müssen. Schade ist es nur, daß die Bestimmung der O-Zehrung ziemlich viel Zeit und Übung beansprucht. Die vitale Tüpfelung ist natürlich sehr einfach zu prüfen; es scheint mir aber, daß die Untersuchung der beiden Eigenschaften zusammen die meisten Auskünfte geben wird, weil Zehrung und Tüpfelung nicht immer im gleichen Maß erhöht sind.

Besprechungen.

1.

H. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig, 1921. VII, 596 S. Preis 60,— M.

Das Buch ist in drei Teile gegliedert. Im ersten wird ein sehr gedrängter Überblick über die physikalisch-chemischen Grundtatsachen gegeben, der dritte enthält eine kurze Zusammenstellung der medizinisch wichtigen physikalisch-chemischen Methoden mit Abbildung zahlreicher Apparate und Anweisungen zur praktischen Durchführung der Messungen. Der mittlere Abschnitt, der weitaus den größten Teil des Gesamtumfangs in Anspruch nimmt (368 S.), ist der Bedeutung der physikalisch-chemischen Forschungs- und Denkmethoden für die innere Medizin gewidmet. Er ist nach Krankheitsgebieten geordnet und ausgesprochen auf die pathologischen Erscheinungen zugeschnitten. Die verarbeitete Literatur macht keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern ist im allgemeinen im Sinne der eigenen Arbeiten des Verf. ausgewählt. Arbeiten kolloidchemischen Inhalts stehen im Vordergrund. In dem Bestreben ein möglichst abgerundetes und aussichtsreiches Bild des Wissensgebietes zu geben, ist das vorliegende experimentelle Material nur in geringem Maß kritisch gesichtet. Dabei werden die Abstände, die häufig zwischen den gesicherten Grundlagen der physikalischen Chemie und pathologischen Vorgängen bestehen, weniger betont, als durch spekulative Analogien verschleiert. Dadurch wird allerdings vieles zu einem anregenden Lesestoff. Es sei in diesem Sinne nur hingewiesen auf die „Physikochemie der Entzündung“ (S. 92 ff.) und die „klinische Kolloidchemie des Muskels“ (S. 398 ff.). Eine Skizze über die Möglichkeit einer allgemeinen Therapie auf physiko-chemischer Grundlage schließt den Hauptteil ab.

Im ganzen bietet das Buch die Möglichkeit einen Überblick über die Bedeutung der physikalischen Chemie in der klinischen Medizin zu gewinnen und sich an Hand der Literaturangaben in diesen Wissenszweig einzuarbeiten.

(Broemser, München.)

2.

Schmorl, G., Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden. 10. und 11. neu bearbeitete Auflage. Leipzig. Verlag von F. C. W. Vogel, 1921.

Das rühmlichst bekannte und wohl in jedem pathologisch-histologischen Laboratorium zum unentbehrlichen Inventarstück gewordene Buch von Schmorl liegt in neuer Auflage vor. Die einzelnen Kapitel sind erneut durchgearbeitet und entsprechend den Fortschritten der histologischen Technik erweitert (so ist z. B. die Gelatineeinbettungsmethode aufgenommen worden). Das wird dem hervorragend praktischen und gebrauchsfähigen Buch zu den alten Freunden neue gewinnen.

(Schmincke, Graz.)

G. Pätz'sche Buchdruckerei Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

DEUTSCHES ARCHIV
FÜR
KLINISCHE MEDIZIN

HERAUSGEGEBEN
VON

Prof. AUFRECHT in Berlin, Prof. BAEUMLER in Freiburg, Prof. BOSTRÖM in Giessen, Prof. BRAUER in Hamburg, Prof. CURSCHMANN in Rostock, Prof. FIEDLER in Dresden, Prof. FÜRBRINGER in Berlin, Prof. HIRSCH in Bonn, Prof. HIS in Berlin, Prof. F. A. HOFFMANN in Leipzig, Prof. v. JAKSCH in Prag, Prof. v. KÉTLY in Budapest, Prof. KRAUS in Berlin, Prof. KREHL in Heidelberg, Prof. v. LEUBE in Stuttgart, Prof. LICHTHEIM in Bern, Prof. MARTIUS in Rostock, Prof. MATTHES in Königsberg, Prof. E. MEYER in Göttingen, Prof. MORAWITZ in Würzburg, Prof. MORITZ in Cöln, Prof. F. MÜLLER in München, Prof. L. R. MÜLLER in Erlangen, Prof. O. MÜLLER in Tübingen, Prof. NAUNYN in Baden-Baden, Prof. v. NOORDEN in Frankfurt, Prof. PENZOLDT in Erlangen, Prof. QUINCKE in Frankfurt, Prof. ROMBERG in München, Prof. RUMPF in Bonn, Prof. SAHLI in Bern, Prof. SCHREIBER in Königsberg, Prof. F. SCHULTZE in Bonn, Prof. SCHWENKENBECHER in Marburg, Prof. STINTZING in Jena, Prof. STRAUB in Halle, Prof. STRÜMPELL in Leipzig, Prof. THOMA in Heidelberg, Prof. VOIT in Giessen, Prof. VOLHARD in Halle

REDIGIERT
VON

Dr. **L. KREHL**
Prof. der medizinischen Klinik in Heidelberg

Dr. **F. MORITZ**
Prof. der medizinischen Klinik in Cöln

Dr. **F. MÜLLER**
Prof. der II. medizinischen Klinik in München

UND

Dr. **E. ROMBERG**
Prof. der I. medizinischen Klinik in München

---

138. Band 5. u. 6. Heft

Mit 4 Abbildungen, 2 Kurven im Text und 2 Tafeln

LEIPZIG
VERLAG VON F. C. W. VOGEL
1922

Ausgegeben am 21. Februar 1922

LECIN

Lösung von Eiweiß-Eisen mit organisch gebundenem Phosphat

gegen **nervöse Abspannung**
und **Appetitmangel** Anämischer

Jod-Lecin **China-Lecin**

Arsa-Lecin

Lecintabletten, auch mit **Arsen** und **Jod**

Proben u. Literatur vom **Lecinwerk Hannover**

RECRESAL

hochwirksames Phosphatpräparat

auf neuer wissenschaftlicher Grundlage

nach Prof. Dr. G. Embden

Überraschend schnell
und intensiv wirkend

bei Schwäche- und Erschöpfungszuständen
physischer und psychischer Natur

In Schachteln mit 75 g-Tabletten
(für 3—4 Wochen ausreichend)
durch die Apotheken zu beziehen

Proben und Literatur auf Wunsch zur Verfügung

Chemische Werke vorm. H. & E. ALBERT, Biebrich a. Rh.

Sanguinal-Präparate

von hervorragender nachhaltiger Wirkung bedingt durch ihren Gehalt an Blutsalzen

Pilul. Sanguinalis rein
Pilul. Sanguinalis cum Arsen
Pilul. Sanguinalis c. Acido vanad.
Pilul. Sanguinalis cum Chinin
Pilul. Sanguinalis cum Extract. Rhei
Pilul. Sanguinalis cum Guajaco
Pilul. Sanguinalis cum Ichthyol
Pilul. Sanguinalis cum Creosot
Pilul. Sanguinalis cum Lecithin
Pilul. Sanguinalis cum Natrio-cinnamylico

KREWEL & Co. G. m. b. H.
Köln a. Rh.

Proben und Literatur den Herren Aerzten kostenfrei.

Generalvertreter für Berlin und Umgegend: **A. Rosenberger, Arkona-Apotheke, Berlin N. 37,** Arkonaplatz 5.
Telefon Amt Humboldt 1711 und 5823.

Einfachster Elektrokardiograph

für Herzspezialisten und Kuranstalten.

Transportabel, kompendiös und billig ~ Bodenfläche 80 × 50 cm ~ einfach und bequem in Handhabung ~ empfindlich ~ Arbeiten bei Tageslicht ~ sichtbare Ausschläge ~ Anschluß der Lampe an jede Lichtleitung ~ Galvanometer ohne Elektromagnete ~ Saite abgeschlossen ~ Aichung einfach ~ starke Vergrößerung ~ Zeit- und Aufnahmemarkierung ~ Kondensatoren für Körperstrom ~ eigene rasch anlegbare Elektroden.

Prof. Dr. M. Th. Edelmann & Sohn, München Nymphenburgerstr. 82

An unsere Mitarbeiter.

Im Interesse einer möglichst raschen Drucklegung der beim Deutschen Archiv eingehenden Manuskripte bitten wir unsere Mitarbeiter, der Redaktion das Lesen und Beurteilen der Arbeiten tunlichst durch Anwendung von Maschinenschrift bei den Manuskripten zu erleichtern. Auch bitten wir wiederholt um möglichste Kürze, besonders bei Ausführungen über die Literatur, bei Krankengeschichten, Sektionsberichten, mikroskopischen Befunden, Versuchsprotokollen und Beschreibung von Methodik. Die bezüglichen Ausführungen erscheinen in Petitdruck. Wir bitten die Autoren, den Vermerk des Petitdruckes an den entsprechenden Stellen schon selbst anbringen zu wollen. Arbeiten, die in anderen Zeitschriften erschienen sind oder noch erscheinen sollen, oder deren wesentlicher Inhalt bereits veröffentlicht wurde, können in unserem Archiv keine Aufnahme finden.

Die Redaktion.

INHALT.

Seite

Hotz, Energometrische Untersuchungen über die Wirkung des Adrenalins auf den Kreislauf, nebst Bemerkungen über den Wanddruck der Arterien. (Mit 2 Abbildungen) 257

Bauer u. Aschner, Über Austauschvorgänge zwischen Blut und Geweben. (Mit 2 Kurven) 270

Goldschmid u. Isaac, Endothelhyperplasie als Systemerkrankung des hämatopoetischen Apparates (zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der Splenomegalie). (Mit 2 Tafeln) 291

Adler, Über Urobilin. (Mit 2 Abbildungen) 309

Meyer u. Knüpffer, Über den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Blutbilirubingehalt 321

Heß, Zur Herkunft der im strömenden Blut bei Endocarditis lenta vorkommenden Endothelien 330

Krauß, Der Harnsäuregehalt des Blutes bei Erkrankungen der Niere im Vergleich zum Reststickstoff und Kreatinin 340

Ewald, Frehse u. Hennig, Akute Monocyten- und Stammzellenleukämien 353

Roessingh, Die Beurteilung der Knochenmarksfunktion bei Anämien . . 367

Besprechungen:

1. Schade, Die physikalische Chemie in der inneren Medizin (*Broemser*) 380
2. Schmorl, Die pathologisch-histologischen Untersuchungsmethoden (*Schmincke*) 380

Das **Deutsche Archiv für klinische Medizin** erscheint in zwanglosen Heften, von denen 6 einen Band bilden. = **Preis dieses Bandes M 120.** = Bestellungen werden durch alle Buchhandlungen angenommen.

☞ Manuskripte für das „Deutsche Archiv für klinische Medizin" sind an die **Verlagsbuchhandlung F. C. W. Vogel, Leipzig,** Dresdenerstr. 3 einzusenden.

Alleinige Inseraten-Annahme durch die Annoncen-Expedition von **Gelsdorf & Pusch, Berlin SW. 48,** Wilhelmstraße 28.

Verantwortlicher Herausgeber: Geh.-Rat Prof. Dr. **Fr. v. Müller** in München.

G. Patz'sche Buchdr. Lippert & Co. G. m. b. H., Naumburg a. d. S.

UNIVERSITY OF ILLINOIS-URBANA
3 0112 107695519